



Э.В. Дудникова, Н.У. Азиева

РОЛЬ ЦИТОХРОМА P450 И ЕГО ИЗОФОРМ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра детских болезней №1,*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: naidaazieva@yandex.ru

Концепция персонализации распространяется на фармацевтические препараты, которые считались универсальными средствами лечения конкретных болезней. Но со временем становится ясно, что реакции пациентов с одной и той же болезнью на одно и то же лекарство различаются в зависимости от генотипа больного и других факторов, так что возможны значительные колебания в эффективности и безопасности препарата, применяемого для лечения определенного заболевания. Это связано с различными факторами, но главным среди них являются особенности функционирования системы цитохрома P450, которая играет важную роль в поддержании химического гомеостаза при физиологических и патологических состояниях внутренней среды организма.

Ключевые слова: цитохром P450, генный полиморфизм, метаболитор, персонализированная медицина.

E.V. Dudnikova, N.U. Azieva

ROLE OF CYTOCHROME P450 AND ITS ISOFORMS IN THE PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

*Rostov State Medical University,
Department of Childhood Illness №1,*

29 Nakhichevanskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: naidaazieva@yandex.ru

The concept of personalization apply to pharmaceuticals, which is considered a universal means of treatment of specific diseases. But over time, it becomes clear that the response of the patients with the same disease at the same drug differs depending on genotype of the patient and other factors, so that there may be considerable variation in the efficacy and safety of the drug used to treat certain diseases. This is due to various factors, but chief among them are the peculiarities of the cytochrome P450 system, which plays an important role in maintaining the homeostasis of the chemical under physiological and pathological conditions of the internal environment.

Keywords: cytochrome P450, gene polymorphism, metabolizer, personalized medicine.

В настоящее время изучены вопросы этиологии патогенеза заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, в связи с чем разработаны схемы лечения хронического гастродуоденита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЕРБ). Несмотря на этиопатогенетическую направленность терапии бывают случаи отсутствия ожидаемого эффекта с развитием тяжелых клинических последствий в виде терапевтических неудач и побочных реакций. С такой же проблемой сталкиваются врачи разных специальностей. Нередко это связано с генетической мутацией

ферментов печени, а именно цитохрома P450 (CYP450). Поэтому изучение влияния генетических факторов на функции CYP450 может служить основой для разработки индивидуализированного подхода к выбору режима дозирования как у взрослых, так и у детей, что будет способствовать снижению частоты развития серьезных неблагоприятных побочных реакций при проведении фармакотерапии соответствующими лекарственными средствами (ЛС) [1].

Известно, что более 80% имеющихся в продаже лекарственных препаратов (ЛП) метаболизируются



ферментной системой CYP450 [2] и более 60% из них изоформами CYP3A4 и CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза) [3].

Цитохром P450 был впервые обнаружен в 1954-1956 гг. М. Клингербергом и Д. Гарфинкелем в микросомах печени крысы [3,4,5].

В 1994 г. De Marais et al. впервые изучили полиморфизм цитохрома P450 на гене, кодирующем структуру фермента CYP2C19. При изучении метаболизма и клинической эффективности противосудорожного препарата S-мефенитоина было установлено что эти показатели прямо зависят от полиморфизма гена CYP2C19, выражающемся в том, что вследствие мутации и замены всего одного нуклеотида в 5-м экзоне гена CYP2C19 при синтезе гидроксилазы CYP2C19 она становится короче на 20 аминокислот и, следовательно, функционально неактивной [2,6,7].

CYP450 представляет собой протогем, содержащий апопротеин и гемовую группу. В состав последней входит гем типа b, присоединенный к апопротеину тиолатной связью при участии остатка цистеина. Железо в протогеме имеет координационные связи с четырьмя атомами азота четырех пиррольных колец [3,4,5]. Его название указывает на то, что он окрашен (от англ. Pigment) и что максимум поглощения комплекса с окисью углерода лежит в области 450 нм [5, 8].

Высокие концентрации цитохрома P450 локализируются в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, в наружных мембранах митохондрий. Однако цитохром P450 обнаруживают и в других органах: в кишечнике, почках, лёгких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте и миокарде. Именно в этом регионе гепатоцита цитохромы P450 катализируют многоступенчатые окислительные реакции инактивации ксенобиотиков посредством внедрения функциональных групп в субстрат [4,9,10].

В настоящее время известно около 250 различных видов цитохрома P-450, из них примерно 50 — в организме человека и только шесть — CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 — ответственны за метаболизм лекарственных препаратов [11].

Цитохром P450 имеет множество изоформ — изоферментов. По классификации Nebert (1987) их принято разделять на семейства и подсемейства. Семейства цитохромов P450 обозначаются римскими цифрами (CYP1, CYP2, CYP3), подсемейства — римскими цифрами и латинской буквой (A, B, C, D, E) [2, 4, 7]. По данным R.M. Ward и G.L. Kearns (2013), эти ферменты при рождении незрелые и достигают уровня активности взрослых на 5-6 месяце жизни.

В середине 60-х гг. XX в. R.W. Estabrook и R.W. Cooper пришли к выводу, что цитохром P450 участвует в реакции гидроксирования стероидов, катализируемой микросомами коры надпочечников. Кроме того, они одни из первых подтвердили его участие в окислительном метаболизме различных препаратов в микросомах печени [5].

Цитохром P450 обладает рядом уникальных свойств, обеспечивающих поддержание химического гомеостаза при физиологических и патологических состояниях внутренней среды организма. Во-первых, это способность катализировать реакции окисления самых различных по химической структуре соединений. На-

ряду с этим ферменты семейства цитохрома P450 важны в метаболизме множества эндогенных веществ, таких как стероиды, желчные и жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины и др. Во-вторых, при попадании в организм чужеродных соединений наблюдается явление индукции монооксигеназной системы, заключающееся в увеличении содержания цитохрома P450 в печеночных клетках и повышении активности ряда ферментативных реакций. В-третьих, цитохром P-450 представлен большим числом различающихся изоформ, индуцируемых теми или иными соединениями [8].

Большинство лекарственных препаратов являются гидрофобными соединениями с липофильной структурой. Это важно для их связи с гидрофобными рецепторами и ферментами, а также для проникновения через липофильные клеточные мембраны и достижения внутриклеточных мишеней: митохондрий, ядер или других органелл. Если лекарства после непосредственного действия не станут гидрофильными, то они потенциально могут бесконечно долго циркулировать в крови. Поэтому в печени гидрофобные лекарства подвергаются определенной биотрансформации и превращению в гидрофильные соединения, которые могут выводиться почками. Именно для осуществления реакций биотрансформации и служит цитохром P450 комплекс [6].

По данным многих авторов [11,13] на активность системы цитохромов P-450 оказывает влияние множество факторов — курение, алкоголь, возраст, наследственность, питание, наличие сопутствующих заболеваний. Однако главенствующая роль в ферментативной активности принадлежит полиморфизму CYP450.

В 2001 г. завершился проект по исследованию генома человека (Human Genome Project, HGP) возглавляемый Фрэнсисом Коллинзом. Благодаря этому произошли существенные достижения в фармакогенетике. К ним относятся примеры ряда лекарственных средств, разработанных в рамках генетического целевого подхода [13].

Основные положения фармакогенетики были сформулированы ещё в 1950-1970 гг. Термин «фармакогенетика» был введен в 1958 г. немецким ученым Ф. Фогелем. Она изучает индивидуальные различия в ответах на лекарства, обусловленные аллельными вариациями в генах, определяющих метаболизм лекарства, эффективность и токсичность. В табл. 1 приведены примеры некоторых полиморфных генов цитохрома P450, участвующих в метаболизме лекарств.

Теоретической базой фармакогенетики является функциональная геномика человека, а именно сведения о полиморфизме генов, вовлеченных в биотрансформацию лекарств и в генетический контроль их взаимодействия. Таким образом, основная задача фармакогенетики — изучение аллельных вариантов генов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма. Генетический полиморфизм определяет три главных фенотипа метаболитов (лиц, принимающих лекарства): экстенсивные, медленные и быстрые.

Экстенсивные метаболиты — индивиды с нормальной скоростью метаболизма рассматриваемых лекарственных средств. К этой группе принадлежит большинство населения. Они являются чаще всего гомозиготами по «диному» аллелю соответствующего фермента.



Таблица 1

Примеры генов цитохрома P450, вовлеченных в метаболизм лекарств.
(Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина, 2011).

Ген	Наличие аллелей			Лекарства (избранные примеры)
	повышающих метаболизм	понижающих метаболизм	нулевая активность	
CYP1A2	+	+	-	Кофеин, пропранолол
CYP2C9	+	+	+	Блокаторы рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства, метронидазол, оральные гипогликемические, варфарин
CYP2C19	-	+	+	Антиэпилептические, антидепрессанты, анксиолитики, ингибиторы протонной помпы
CYP2D6	+	+	+	Антиаритмические, антидепрессанты, антипсихотические, β -адренергические блокаторы, наркотические анальгетики
CYP3A4	+	+	+	Парацетамол, противогрибковые, кокаин, кодеин, циклоспорин А, диазепам, эритромицин, статины, паклитаксел, варфарин

Медленные метаболизаторы (иногда — нулевые) характеризуются сниженной скоростью метаболизма рассматриваемого лекарственного средства. С генетической точки зрения они являются гомозиготами (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготами (при аутосомно-доминантном типе наследования) по мутантному («медленному») аллелю соответствующего фермента. У таких лиц синтез фермента отсутствует или синтезируется неактивный («дефектный») фермент, в результате чего лекарственное средство накапливается в высоких концентрациях, что и приводит к появлению нежелательных побочных реакций. Отсюда ясно, что для медленных метаболизаторов доза лекарства должна быть меньшей или назначают другое лекарство.

Быстрые (или сверхактивные) метаболизаторы характеризуются повышенной скоростью метаболизма определенных лекарств. В основном, это гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю соответствующего фермента. Достаточно часто встречаются индивиды с копиями функциональных аллелей, что также приводит к повышенному метаболизму лекарства. Быстрый метаболизм лекарства не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для нормальных метаболизаторов [15].

В последнее время, в литературе все чаще встречается понятие «персонализированная медицина». Она представляет собой интегральную медицину, включающую разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения. Цель персонализированной медицины состоит в том, чтобы найти подходящее лекарство для конкретного больного и в некоторых

случаях даже разработать схему лечения больного в соответствии с его генотипом [16].

Актуальным является применение фармакогенетики в гастроэнтерологии. Так Furuta T. с соавт. (2005) выявили, что у *Helicobacter pylori* — положительных больных можно предположить эффект от эрадикационной терапии по тройной схеме, если принимать во внимание данные о полиморфизме CYP2C19 [17].

Ген CYP2C19 локализуется на хромосоме 10 (10q24.1 – q24.3) и кодирует 490 аминокислот. Несколько полиморфизмов этого гена, как известно, связаны со снижением активности фермента. Таким образом, индивиды, гомозиготные по CYP2C19 * 2 и CYP2C19 * 3 аллелям считаются медленными метаболизаторами, в то время как пациенты с CYP2C19*1 аллелью классифицируются как быстрые метаболизаторы. Недавно был открыт новый вариант CYP2C19*17 аллелей. Он также связан с повышенной активностью фермента и называется сверхбыстродействующим метаболизатором [18,19].

В разных популяциях частота встречаемости людей с врожденным генетическим полиморфизмом гена CYP2C19 может быть различной (в частности, в Европе — 2–6%, в Японии — 19–23%). ИПП, связываясь с белками плазмы (на 95%), быстро метаболизируются в печени с участием цитохрома P450 (при участии генов CYP2C19 и CYP2A). В отличие от рабепразола, омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол достаточно значительно метаболизируются с помощью системы ферментов цитохрома P450 у лиц с геном CYP2C19 и лишь незначительно с геном CYP2A4 [20]. Учитывая частое назначение ИПП у больных с кислотозависимыми заболеваниями, исследованию особенностей их метаболизма в печени уделяется большое внимание. Известно, что активность этого фермента в первую очередь зависит от полиморфизма гена, кодирующего его структуру. При исследовании у больных ГЭРБ смешанного населения Москвы и Московской



обл. выявили, что большинство из них имеют HomEM-генотип CYP2C19 и, следовательно, являются быстрыми метаболиторами ИПП. Следовательно, выбор стандарта лечения больных с ГЭРБ должен предваряться обследованием больных по генотипу CYP2C19. При отсутствии мутаций в обоих аллелях гена CYP2C19, с учетом того, что у данных пациентов метаболизм ИПП протекает быстрыми темпами, следует применять стандартные дозы рабепразола или удвоенные дозы других ИПП. В случае выявления мутации в одной из аллелей гена CYP2C19 следует использовать половину стандартной дозы рабепразола или стандартные дозы других ИПП [21, 22].

Mitsushige Sugimoto and Takahisa Furuta (2012) провели исследование с целью оценки эффективности эзомепразола в лечении кислотозависимых заболеваний у японского населения. Учитывая низкую распространенность генотипа CYP2C19 с быстрым метаболизмом (30%) в Японии по сравнению с западными странами (70%) и преобладание лиц с медленным метаболизмом, выявили, что эзомепразол в дозировке 20 мг в сутки является достаточным для японцев, в то время как в большинстве западных стран стандартная дозировка составляет 40 мг в сутки [23].

Важность индивидуального подбора ИПП подтверждает в своих исследованиях John J. Lima с соавт. (2013) проведенных среди детей больных астмой. В данном исследовании сообщается, что частота инфекций верхних дыхательных путей, в том числе внебольничных пневмоний и бронхита, была выше у детей с плохо контролируемой астмой принимавших лансопризол (15 мг/сут при весе <30 кг или 30 мг/сут при весе ≥ 30 кг) в течение 6 месяцев. Это объясняется тем, что при длительном применении или больших дозировках ИПП могут снизить эффективность защитного барьера желудка, изменить его флору и тем самым увеличить риск бактериальной и вирусной колонизации верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, которые в свою очередь попадают в верхние дыхательные пути вследствие рефлюкса и аспирации. Поэтому FDA (США) рекомендует назначать ИПП для детей короткими курсами и с индивидуально подобранными дозами [24].

На данный момент использование геномной информации для адекватной фармакотерапии достигло заметных успехов и в онкологической практике. В США существует перечень ЛП утвержденный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) для лечения онкологических больных по генетическим показаниям. На этикетках таких препаратов обязательно указывается, что следует назначать только пациентам со специфическими мутациями. Как правило, это очень дорогостоящее лечение, что тоже говорит в пользу их индивидуального подбора. В настоящее время насчитывается более 100 препаратов, которые имеют фармакогенетическую информацию на этикетке [14].

В мировой литературе есть данные указывающие на роль различных семейств цитохрома P450 в пульмонологии. Так Т.М. Пономаренко с соавт. [25] предположили, что наличие в легочной ткани, а именно, в бронхиальном и альвеолярном эпителии, клетках Клара, альвеолярных макрофагах, семейства цитохрома P450 (CYP4) и подсемейства (CYP2 J), связанных с синтезом эйкозаноидов, может влиять на течение и развитие различных заболеваний в легких.

Исследования Vibhuti A., Arif E., Mishra A., Deepak D., Singh B., Rahman I., Mohammad G., Pasha M.A. (2010) показали, что полиморфизм некоторых изоферментов цитохрома P450 влияет на развитие эмфиземы и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), а проявлялось это в том, что некоторые полиморфизмы CYP1A1 (A4889G=I462 V, 3801 T/C), а также гаплотипы CYP1A1 и CYP1A2 (462 V:3860 G и 462 V:3801 T:3860 G) связаны с повышенной чувствительностью к оксидативному стрессу и предрасположенностью к развитию ХОБЛ [26].

Интересными являются и наблюдения Cheng S.L., Yu C.J., Yang P.C. (2009) выявившие связь полиморфизма CYP1A1 с более высоким риском рака лёгкого, особенно в азиатской популяции, для европейской популяции результаты были неоднозначными [27].

Ферменты семейства CYP1 способны метаболизировать полициклические углеводороды в их ДНК-связывающие формы, тем самым увеличивая вероятность развития неоплазий. Также для всех представителей этого семейства характерна индукция синтеза на фоне введения полициклических углеводородов табачного дыма [28].

Помимо влияния на предрасположенность к различным заболеваниям лёгких, «местная» система цитохрома P450 также потенциально способна влиять на фармакокинетику препаратов, используемых ингаляционно [25].

Также в литературе [29] есть указания на генетические и эпидемиологические данные о влиянии витамина D в патогенезе многих распространенных заболеваний. Недавние исследования Всемирной ассоциации исследования генома (Genome-wide association studies, GWAS) обнаружили, что общие варианты, присутствующие в CYP2R1, 7-DHCR, CYP24A1 и витамин D-связывающем белке (GC, DAD), были связаны с уровнем витамина D в крови. Эти генетические маркеры и комбинации генотипов имели связь с повышенным риском недостаточности витамина D (<75 нмоль/л), дефицитом (<50 нмоль/л), и выраженным дефицитом (<20 нмоль/л). Также было выявлено, что около 25% индивидуальной изменчивости может быть связано с сезонными изменениями, географической широтой или потреблением. Было подсчитано, что 70% вариации в зимний период объясняется генетическими факторами, хотя в летнее время, уровень витамина D не имеет значимого влияния наследственности. Аналогичные результаты были получены Karohl C. и его коллегами [30], заключавшиеся в том, что концентрация 25 (ОН) D в сыворотке зависит от наследственности только в течение зимнего сезона. Летом условия окружающей среды (например, солнце) преобладают над генетическим фоном.

Сравнительно новым является применение фармакогенетики при назначении недавно одобренного препарата Ivacaftor (VX-770) у больных муковисцидозом с мутацией G551D в CFTR гене [13,30]. В исследованиях, проведенных на больных старше 6 лет в течение 48 недель, выявили, что Ivacaftor (VX-770) приводит к улучшению функции легких уже на 2 неделе. Существенные улучшения наблюдались со стороны легких в виде снижения респираторных симптомов, также наблюдались прибавка веса и снижение концентрации хлорида пота [31,32].

В 2009 г. был создан Консорциум по реализации клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium, CPIC) для разработки практического руководства, интерпретирующего результаты генетического тестирования конкретных препаратов.



Важным направлением деятельности СРПС стала разработка руководящих принципов на основе консенсуса, которые подчеркивают клиническую значимость и применимость генетических результатов. К началу 2014 года СРПС опубликовал девять принципов [33].

В области кардиологии также существует множество работ [34,35,36], посвященных исследованию роли цитохрома P450 в метаболизме клопидогреля при его назначении больным при инфаркте миокарда после плановой имплантации коронарного стента. Клопидогрель является пролекарством, который должен быть преобразован в активный метаболит. В генах, кодирующих изоформы CYP, которые участвуют в активировании клопидогреля, обнаружено несколько полиморфизмов (3A4/5, 2C19, 2B6, и 1A2). Проведены фармакологические исследования связи между функциональными вариантами этих генов и антитромбоцитарным эффектом клопидогреля (его влиянием на агрегацию тромбоцитов). Эти исследования показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрель у здоровых людей, является CYP2C19 [37, 38].

Seiji Hokimoto и соавт. [36] провели исследования на 174 пациентах с определением CYP2C19 генотипа, измерением агрегации тромбоцитов и оценкой отношения между генотипом CYP2C19 и реактивностью тромбоцитов в течение 24 часов после введения клопидогреля и риск сердечно-сосудистых событий в течение 18 месяцев наблюдения. Таким образом, было выявлено, что у пациентов с пониженной функцией CYP2C19 из-за

генетического полиморфизма, обуславливающего медленный метаболизм клопидогреля, имеют более высокий уровень сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19. Следовательно, у больных с медленным метаболизмом клопидогреля должны быть рассмотрены альтернативные стратегии лечения. Распространенность лиц, имеющих полиморфизм CYP2C19, обуславливающий метаболизм по медленному типу, значительно выше в Восточной Азии, в том числе японской, чем у людей в западных странах.

Исследование, проведенное Bhatt D.L. и соавт. [35] с целью определения влияния полиморфизма CYP2C19 на геморрагические и ишемические поражения, выявило, что связь между полиморфизмом CYP2C19 и ишемическими событиями отсутствует, однако у пациентов с пониженной функцией CYP2C19 на фоне приема клопидогреля кровотечение наблюдалось значительно реже.

Таким образом, статистические исследования показывают, что до 60% изменчивости в ответ на фармакотерапию связано с генетическими вариациями между отдельными лицами. Соответственно, использование генетической информации в клинической медицине позволит врачам разработать лекарственные протоколы и методы наблюдения, чтобы снизить риск побочных реакций и максимально повысить эффективность лечения. Подобный подход перспективен как с точки зрения повышения безопасности фармакотерапии, так и с экономической стороны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов / Д.П. Ромадановский, Б.П. Хапаев, И.В. Игнатъев и др. // Биомедицина. – 2010. – №1. – С. 33 - 37.
2. Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly / D.Seripa, A.Pilotto, F.Panza et al. // Ageing Research Reviews. – 2010. – Vol.9, №4. – P.457-474.
3. Полиморфизм гена цитохрома p-450 в свете эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* / К.Т. Момыналиев, В.М. Говорун, И.В. Маев и др. // Клиническая медицина. -2009. - №2 – С.35-39.
4. Кукес, В.Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / В.Г. Кукес. - Москва: Изд-во Гэотар-Медиа, 2009. - 432 с.
5. Omura, T. Recollection of the early years of the research on cytochrome P450 / T. Omura // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. – 2011. – Vol.87, №10. – P. 617–640.
6. Цитохром P450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Б.Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - №1. – С. 50-55.
7. Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ИПП / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, С.В. Клименко // Здоров'я України. – 2011. - №4. – С. 14-16.
8. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, А.Г. Горохов и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. - №4. – С. 170-180.
9. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний / В.Д. Пасечников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. - №3. – С. 32-39.
10. Ингибиторы протонной помпы препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний / А.А. Самсонов // Фарматека. – 2007. - №6. – С. 10-15.
11. Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан / А.Р. Халикова, А.А. Архипова, И.И. Ахметов и др. // Практическая медицина. – 2012. - №3. – С. 53-55.
12. Ward, R. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics / R. Ward, G. Kearns. // Paediatr Drugs. – 2013. – Vol.1, №2. – P. 119-131.
13. The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study / P.A. Gurbel, K.P. Bliden, D.K. Logan et al. // Journal of the American College of Cardiology. - 2013. – Vol.62, №6. – P. 505-512.
14. Johnson, J.A. Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are we going? / J.A. Johnson // NIHPA Author Manuscripts. – 2013. – Vol.14, №7. – P. 835–843.
15. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина - М.: Гэотар-Медиа, 2011. - 592 с.
16. Персонализированная медицина / К.Д. Кеваль // TERRA MEDICA NOVA. – 2009. - №1. – С. 4-11.
17. Influence of CYP2C19 polymorphism and *Helicobacter pylori* genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for *H. pylori* infection / T. Furuta, Y. Sagehashi, N. Shirai et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol.3, №6. – P. 564-573.



18. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19 * 17 / A. Li-Wan-Po, T. Girard, P. Famdon et al. // Br J Clin Pharmacol. Mar. – 2010. - Vol.69, №3. – P. 222–230.
19. Association of CYP2C19 Polymorphisms and Lansoprazole-Associated Respiratory Adverse Effects in Children / J.J. Lima, J.E. Lang, E.B. Mougey et al. // Journal of Pediatrics. – 2013. - Vol.163, №3. – P. 686–691.
20. Васильев, Ю.В. Ингибиторы протонного насоса / Ю.В. Васильев // Лечащий врач. – 2007. - №01. – С. 71–76.
21. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Е.Г. Лебедева, И.В. Маев, П.А. Белый // Лечащий врач. – 2011. - №7. – С. 93–95.
22. Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Д.И. Абдулганиева // Лечащий Врач. – 2011. - №10. – С. 91–95.
23. Sugimoto, M. Efficacy of esomeprazole in treating acid-related diseases in Japanese populations / M. Sugimoto, T. Furuta // Clin Exp Gastroenterol. – 2012. - №5. – P. 49–59.
24. Adverse events associated with pediatric use of proton pump inhibitors: Analysis of the FDA adverse event reporting system / A.K. Alahmari, J.J. Guo, C.M. Kelton, P.R. Wigle // Value in Health. – 2013. - №16. – A211–A211.
25. Система цитохрома P450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетики лекарственных средств / Т.М. Пономаренко, Д.А. Сычёв, А.О. Чикало и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. - №1. – С. 25–28.
26. CYP1A1, CYP1A2 and CYP2A gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD / A. Vibhuti, E. Arif, A. Mishra et al. // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol.411, №7–8. – P. 474–480.
27. Cheng, S.L. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 and matrix metalloproteinase in chronic obstructive pulmonary disease / C.J. Yu, P.C. Yang // Biochem. Genet. – 2009. - Vol.47, №7–8. – P. 591–601.
28. Xenobiotic metabolism and disposition in human lung: transcript profiling in non-tumoral and tumoral tissues / J. Leclerc, E. Courcot-Ngoubo Ngangue, C. Cauffiez et al. // Biochimie. – 2011. - Vol.93, №6. – P. 1012–1027.
29. Berlanga-Taylor, A.J. An Integrated Approach to Defining Genetic and Environmental Determinants for Major Clinical Outcomes Involving Vitamin D / J.C. Knight // Molecular Diagnosis & Therapy. – 2014. - Vol.18, №3. – P. 261–272.
30. Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins / C. Karohl, S. Su, M. Kumari et al. // Am J Clin Nutr. – 2010. - Vol.92, №6. – P. 1393–1398.
31. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation / B.W. Ramsey, J. Davies, N.G. McElvaney et al. // N Engl J Med. – 2011. - Vol.365, №18. – P. 1663–1672.
32. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation / J.C. Davies, C.E. Wainwright, G.J. Canny et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. - Vol.187, №11. – P. 1219–1225.
33. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process / K.E. Caudle, T.E. Klein, J.M. Hoffman et al. // Curr Drug Metab. – 2014. - Vol.15, №2. – P. 209–217.
34. Differential impacts of CYP2C19 gene polymorphisms on the antiplatelet effects of clopidogrel and ticlopidine / A. Maeda, H. Ando, T. Asai et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. - Vol.89, №2. – P. 229–233.
35. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study / D.L. Bhatt, G. Pare, J.W. Eikelboom // Eur. Heart J. – 2012. - Vol.33, №17. – P. 2143–2150.
36. Impact of CYP2C19 Polymorphism and Proton Pump Inhibitors on Platelet Reactivity to Clopidogrel and Clinical Outcomes Following Stent Implantation / S. Hokimoto, M. Mizobe, T. Akasaka // Thrombosis Research. – 2014. - Vol.133, №4. – P. 599–605.
37. Грацианский, Н.А. Антитромбоцитарная терапия при КБС / Н.А. Грацианский // Некоторые проблемы и достижения. Атеротромбоз. – 2010. - №1. – С. 2–52.
38. Дудникова, Э.В. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению / Э.В. Дудникова, А.С. Бадьян // Медицинский вестник Юга России. – 2015. - №2. – С. 9–14.

ПОСТУПИЛА: 24.11.2015