

ЦИТОХРОМ P-4502E1. ПОЛІМОРФІЗМ, ФІЗІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ, РЕГУЛЯЦІЯ, РОЛЬ У ПАТОЛОГІЇ

О. О. ПЕНТЮК, С. О. КАЧУЛА, О. Х. ГЕРИЧ

Вінницький національний університет ім. М. І. Пирогова;
e-mail: ilch@mail.ru

В обзоре рассмотрена роль цитохрома P-4502E1 в метаболизме веществ, его полиморфизм, пути регуляции экспрессии, изменения активности при патологических состояниях организма. Цитохром P-4502E1 катализирует первые две реакции превращения ацетона в молочную кислоту, окисление этанола, метаболизм жирных кислот и их гидропероксидов. Зависимый от этого фермента метаболизм ксенобиотиков во многих случаях приводит к образованию токсичных интермедиатов и радикалов кислорода. Регуляция его экспрессии включает стабилизацию молекулы и транскрипционные механизмы. Активность фермента резко возрастает при алкоголизме, сахарном диабете, ожирении, стеатогепатите, введении в организм ацетона и спиртов, что сопряжено с усилением токсичности парацетамола, галотана, бензола, тетрахлорметана и других ксенобиотиков. Такие ингибиторы цитохрома P-4502E1, как диаллилсульфид и дисульфирам характеризуются гепатопротекторным действием.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ксенобиотики, цитохром P-450, полиморфизм, регуляция, экспрессия, индукторы, ингибиторы.

У промисловості, сільському господарстві, медицині та побуті використовуються більше 70 000 чужорідних для організму речовин, значна частина яких негативно впливає на людину. Більшість ксенобіотиків, що надходять до організму, метаболізуються. В першій окислювальній фазі метаболізму в їхній молекулі утворюється хімічно активна група, яка під час другої фази кон'югується з ендogenousними молекулами. Ці метаболіти, здебільшого, хімічно менш активні і легко елімінуються з організму, хоча відомо багато прикладів утворення токсичних сполук. Для ферментів, які метаболізують ксенобіотики, також відомі ендogenousні субстрати, тому шляхи обміну чужорідних речовин і ендобіотиків перетинаються.

1. *Загальна характеристика цитохром P-450-залежної системи.* Монооксигеназна система, до якої належать цитохроми P-450 та b_5 , NADPH- і NADH-редуктази, є неперевершеною за різноманітністю субстратів їхньої дії і типів реакцій [1–4]. З усіх її компонентів лише цитохром P-450 (неспецифічна монооксигеназа, КФ 1.14.14.1) здатен активувати молекулярний кисень за участю електронів; донором яких є NADPH і (або) цитохром b_5 . Цитохроми P-450 – це група структурно подібних гемотіолатних білків, у яких атом заліза координується чотирма зв'язками з ядром протопорфірину IX, п'ятим лігандом заліза є тіолатна група (залишок цистеїну) білкової частини ферменту, а шостим – молекула води, яка може заміщуватись на молекулу кисню. Каталітичну

активність цитохроми виявляють за присутності фосфоліпідів, які стабілізують фермент у функціонально активній конформації [2].

Всі цитохроми P-450 містять консервативне структурне ядро, яке відповідає за зв'язування гемового заліза і за варіабельні місця на ділянках, які асоційовані з розпізнаванням субстрату та зв'язуванням редокс-партнера [3]. Будова субстратзв'язувальної частини молекули визначає субстратну вибірковість різних форм цитохрому. В цитохромі P-4502E1 залишки Ser129, Leu-209 та Phe-477 є критичними для орієнтації субстрату в активному центрі та його каталітичної дії [5, 6].

Каталітичний цикл цитохрому P-450 наведено на рис. 1 [3, 7, 8]. На першій стадії окислена форма ферменту асоціюється із субстратом, утворюючи фермент-субстратний комплекс $(RH)Fe^{3+}$, що підтверджується спектральними змінами в молекулі. Більшість субстратів спричинюють зміни першого типу внаслідок збільшення частки високоспінової форми ферменту. На другій стадії спостерігається відновлення комплексу електронном, який передається NADPH-редуктазою (цихротом b_5 на цій стадії не бере участі), і утворення відновленого комплексу $(RH)Fe^{2+}$. До нього (третя стадія) приєднується кисень і утворюється комплекс $(RH)Fe^{2+}O_2$, який в четвертій стадії після перенесення електронів із заліза на кисень перетворюється на комплекс $(RH)Fe^{3+}O_2^-$ (можлива також його дисоціація і виділення супероксидного радикала). На п'ятій стадії попередній комплекс відновлюється ще одним електронном,

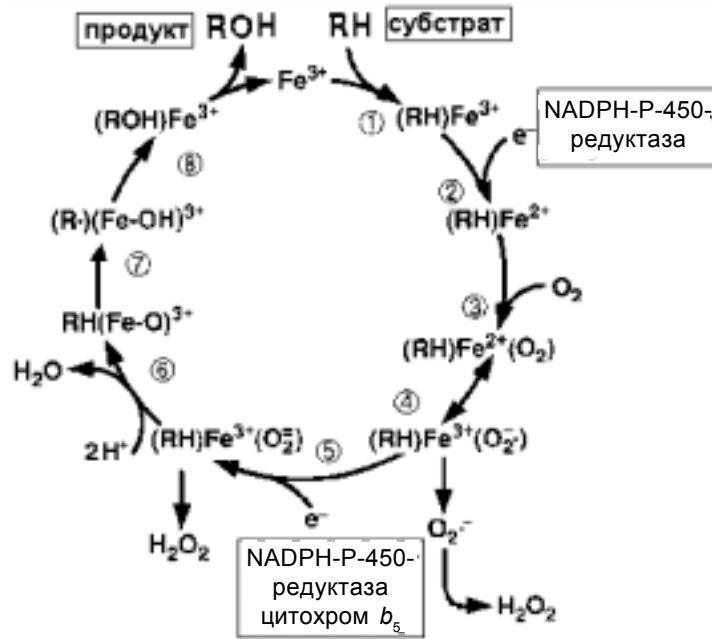


Рис. 1. Каталітичний цикл цитохрому P-450 та місця вивільнення електронів і утворення супероксидного радикала та пероксиду водню [3, 7, 8].

який надходить від NADPH-редуктази або цитохрому b_5 , з утворенням пероксикомплексу $(RH)Fe^{3+}O_2^-$. Потім (шоста стадія) за участю двох протонів відбувається гетеролітичний розрив зв'язку O—O з вивільненням води і утворенням комплексу $RH(Fe-O)^{3+}$, в якому міститься електрондефіцитний (шестиелектронний) оксеноїдний атом кисню. Під час цих процесів також можлива дисоціація комплексу $(RH)Fe^{3+}O_2^-$ з виділенням пероксиду водню. Оксеноїдний комплекс $RH(Fe-O)^{3+}$ вважається найважливішим окисником у циклі цитохрому P-450. Одним із поширених шляхів його взаємодії з молекулою субстрату є вивільнення атома водню з утворенням радикала субстрату і координованого із залізом гідроксильного радикала — $R\cdot(FeOH)^{3+}$ (стадія 7) з наступною рекомбінацією їх, за якої гідроксильна група включається в молекулу субстрату $ROH(Fe^{3+})$, після чого окислений субстрат відділяється від ферменту (стадія 8). Однак можливе і безпосереднє включення атома кисню у зв'язок C—H, відокремлення гідрид-іона і проміжне утворення карбонієвого іона. Шлях, яким відбуватиметься реакція, визначається будовою субстрату.

Оксеноїдний комплекс — не єдиний окисник у каталітичному циклі цитохрому P-450; такі властивості притаманні і іншим гіпервалентним комплексам заліза: нуклеофільному пероксизалізу, нуклеофільному або електрофільному гідропероксизалізу, кожний з яких специфічно взає-

модіє із субстратом [3, 7, 8]. Різні типи окисників забезпечують різноманітність механізмів окислення субстратів, широку субстратну специфічність монооксигеназ та значний набір продуктів реакції (рис. 2).

Особливістю монооксигеназної системи є істотна видова і індивідуальна варіабельність, органна та тканинна специфічність, яка здебільшого пояснюється різним набором ізоферментів [9]. Близько 40% чужорідних для організму речовин за метаболізму каталізуються поліморфними ферментами, чим зумовлюються індивідуальні і етнічні розбіжності в їхній фармакокінетиці, фармакодинаміці й токсичності [10]. Що стосується ліків, то поліморфізм цитохрому P-450 може бути причиною таких процесів: 1) надмірного терапевтичного ефекту внаслідок сповільненої метаболічної інактивації ліків в осіб зі зниженою активністю ферментів (“повільних метаболізаторів”); 2) зменшення ефекту лікарських препаратів через прискорення інактивації в осіб з аномально високою активністю ферментів (“швидких метаболізаторів”); 3) збільшення токсичності ліків швидкими метаболізаторами і утворенням токсичних метаболітів; 4) підвищення їхньої токсичності за повільної метаболізації, якщо сам препарат є отрутою; 5) утворення токсичних метаболітів у разі перерозподілу звичайних шляхів метаболізму ліків. Уповільнений обмін речовин здебільшого спостерігається за наявності мутантних алелей гена “зі втраченою функцією”, який

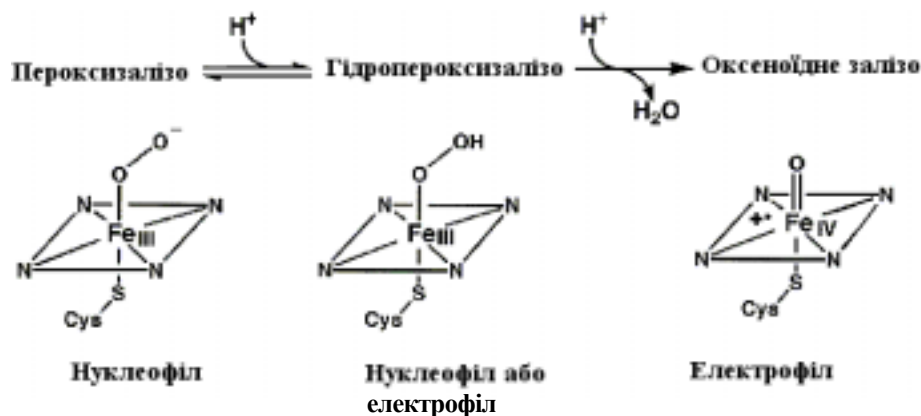


Рис. 2. Окисники в каталітичному циклі цитохрому P-450 [7].

кодує білок зі зниженою ферментативною активністю, а ультрашвидкий метаболізм може обумовлюватись дублюванням гена або збільшенням його активності [11]. Проміжні метаболізатори, переважно, є гетерозиготними або несуть алелі з мутаціями, які помірно зменшують активність ферментів.

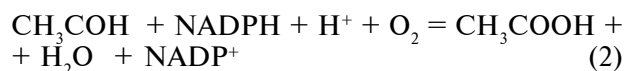
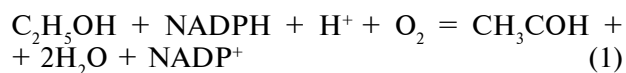
Різні форми цитохрому P-450 характеризуються невисокою субстратною специфічністю, що ускладнює їхню класифікацію. Тому систематизація множинних форм ферменту ґрунтується на спільності походження генів і подібності амінокислотного складу білків. Цитохром P-450 – це суперсімейство ферментів, в якому у тварин, рослин, грибів та бактерій налічується більше 300 сімейств та підсімейств і понад 1925 представників [12, 13]. Тільки в людини виявлено більше 55 генів та 29 псевдогенів цитохрому, а в мишей 63 та 21 відповідно. До сімейства включають такі білки, подібність амінокислотного складу яких становить близько 40%, до підсімейства – білки, подібність амінокислотного складу яких перевищує 55%. У межах підсімейства вона становить понад 65%. Для генів цитохрому P-450 і продуктів їхньої експресії використовують аббревіатуру CYP (від виразу cytochrome P-450) з позначенням сімейства цифрою, підсімейства – буквою латинського алфавіту, індивідуального гена – цифрою, яка стоїть після назви підсімейства. Множинні форми CYP, які метаболізують ксенобіотики у ссавців, належать до сімейств CYP1, CYP2, CYP3. Найчисленнішим із них є сімейство 2, яке включає підсімейства 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2J тощо.

2. *Властивості та фізіологічні функції цитохрому P-4502E1.* Білок цитохром P-4502E1 є продуктом гена *CYP2E1*, який відділився від генів підсімейства *CYP2C* майже 230 млн. років тому [14]. Молекула цитохрому P-4502E1 печінки людей включає 493 амінокислотних залишки, має

молекулярну масу 56 849 Да і 78%-ну амінокислотну подібність до білків шурів та мишей. Між ферментами останніх спостерігається 92% амінокислотної гомології. У людини ген *CYP2E1* локалізується на 10-й хромосомі (10q24.3-qter) і містить 11 413 пар основ, 9 екзонів та типовий ТАТА-бокс [15]. За каталітичними властивостями ортологічні форми ферменту людини, кролів, шурів, мишей і хом'яків практично тотожні [16].

Цитохром P-4502E1 у людини та шурів експресується в печінці, легенях, нирках, тонкому кишечнику, кістковому мозку, простаті, яєчках, матці, плаценті, гіпокампі, корі головного мозку та слизовій оболонці носа [16, 17]. Експресія його в печінці починається відразу після народження людини. В печінці ізофермент переважно локалізується периферично, а в гепатоцитах – в ендоплазматичному ретикулумі і, в незначній кількості, в інших компартментах [16].

Фізіологічні функції цитохрому P-4502E1 вивчено недостатньо. Доведено його участь в адаптації організму до високих концентрацій етанолу через здатність каталізувати окислення спирту до ацетальдегіду (реакція 1) та ацетату (реакція 2) [3, 16]:



Механізм окислення етанолу включає: взаємодію його молекули з оксоїдним комплексом ферменту, елімінацію атома водню, утворення гемінального діолу та дегідратацію останнього до ацетальдегіду [3]. Якщо утворений в першій реакції діол, знову окислюється, то синтезується оцтова кислота. Окислюватись може безпосередньо і ацетальдегід, але після попередньої гідратації до діолу (рис. 3).

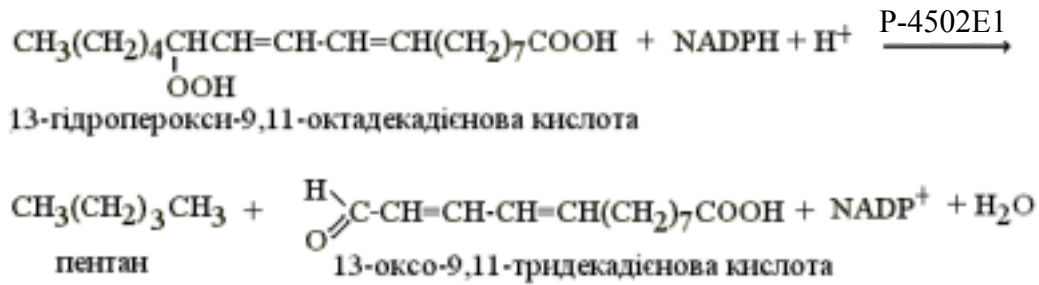


Рис. 5. Відновлення гідропероксидів жирних кислот [7].

метилглюксалу); бутанолу (до масляної кислоти) та інших спиртів, а також деетилювання діетилового ефіру [14, 16, 23].

Цитохром P-4502E1 є основним каталізатором активації нітрозамінів із короткими алкільними ланцюгами (N-нітрозодиметиламіну, N-нітрозометиламіну, N-нітрозодіетиламіну) до мутагенних та канцерогенних метаболітів [16, 28]. Він активує реакції α -C-гідроксилювання, ω -гідроксилювання, N-деалкілювання, N-окислення нітрозамінів з утворенням алкіл(арил)діазонієвих іонів, після розщеплення яких утворюються електрофільні частинки, здатні алкілювати (арилувати) нуклеофільні центри в ДНК та білках.

Крім того, фермент каталізує утворення епоксидних метаболітів бензолу, стирулу, бромбензолу і ксилолу; метилгідроксилювання толуолу [23, 25] та гепатотоксичну активацію бромбензолу [29]; епоксидацию і утворення ціанідів з акрилонітрилу

[30]. Він також бере участь у перетворенні бензолу на токсичний епоксид, а за окислення його метаболіту фенолу – на катехоли та гідрохінони, які в редокс-циклах генерують семіхінонні радикали та активні форми кисню [23, 25, 31].

Цитохром P-4502E1 каталізує перетворення парацетамолу на токсичний метаболіт N-ацетил-n-бензохінонімін [23, 32], при цьому токсична дія лікарського препарату тісно корелює з активністю ферменту, зокрема в печінці щурів [33, 34]. Він також бере участь у перетворенні інгаляційних анестетиків – галотану (фторотану), севофлурану і енфлурану – на високотоксичні метаболіти (трифтороцтову кислоту, трифторацетилхлорид та ін.), які ацилюють білки і спричинюють утворення неоантигенів та розвиток автоімунного ураження печінки [23, 35].

Гепатотоксичність CCl_4 також тісно пов'язана з активністю цитохрому P-4502E1 [36]. У

Деякі субстрати цитохрому P-4502E1 [16, 23– 25]

Класи сполук	Субстрати цитохрому P-4502E1
Спирти, альдегіди, кетони, прості ефіри	Етанол, метанол, пропанол, бутанол, гліцерол, ацетальдегід, бутанон, ацетон, ацетол, ацетоацетат, діетиловий ефір, метил- <i>трет</i> -бутиловий ефір.
Ароматичні сполуки	Парацетамол, анілін, бензол, кофеїн, ізоніазид, хлорзоксазон, фенол, <i>n</i> -нітрофенол, піридин, піразол, стирул, толуол, етилбензол, ксилол, кумол, хлорбензол, метиланізол.
Жирні кислоти	ω -1- та ω -2-гідроксилювання арахідонової кислоти і ω -1-гідроксилювання лауринової кислоти.
Алкани, алкени та їхні галогенопохідні	Гексан, пентан, етан, 1,3-бутадиєн, тетрахлорметан, хлороформ, дихлорметан, дихлоретан, трихлоретан, трихлоретилен, вінілхлорид, інгаляційні анестетики (фторотан, енфлуран, метоксифлуран, севофлуран).
Нітрозаміни і азосполуки	N-диметилнітрозамін, N-діетилнітрозамін, N-нітрузо-2,3-диметилморфолін, N-нітрузопіролідін, N-нітрузо- <i>біс</i> -(2-оксопропіл)амін, N-нітрузобензилметиламін, метилазоксиметанол, азоксиметан.
Різні речовини	N-диметилацетамід, N-диметилформаїд, тіоацетамід, етилкарбамат, ацетонітрил, акрилонітрил, уретан.
Субстрати, що відновлюються	Тетрахлорметан, <i>трет</i> -бутилгідропероксид, гідропероксид кумолу, гідропероксиди жирних кислот, хром (VI), кисень.

дослідах, проведених із використанням гетерологічно експресованих ізоформ ферменту, на генетично модифікованих тваринах доведено провідну його роль в утворенні трихлорметильного радикала – найтоксичнішого інтермедіату CCl_4 [37–39]. Принагідно зазначити, що в мишей, нокаутуваних за геном *CYP2E1*, введення CCl_4 майже не пошкоджує печінку [39].

4. Роль цитохрому P-4502E1 в ініціації оксидативного стресу та вільнорадикальної активації спиртів. Всі цитохроми P-450, передусім 2E1, здатні відновлювати молекулярний кисень і за відсутності субстрату (футильний цикл, “негерметичний” фермент). Як впливає з рис. 2, вивільнення одного електрона відбувається з діоксигенового комплексу ($Fe^{2+}O_2RH \rightarrow Fe^{3+}RH + O_2^-$), а двох електронів – із комплексу $Fe^{3+}O_2=RH$, коли замість молекули води, елімінується пероксид водню [3, 40].

Унаслідок високої оксидазної активності цитохром P-4502E1 потенціє утворення гідроксильних радикалів у модельній системі Фентона і прискорює залежний від них метаболізм етанолу та диметилсульфоксиду [41]; за його присутності стимулюється пероксидація ліпідів у мікросомах і ліпосомах, а також у суспензії ліпопротеїнів [41, 42]. Провідна роль цього ферменту в зазначених процесах підтверджується тим, що антитіла до нього майже повністю інгібують продукцію в мікросомній фракції печінки пероксиду водню і NADPH-залежну пероксидацію ліпідів [16,41]. Миші з виключеним геном *CYP2E1* виявляють меншу чутливість до ініційованих цисплатином оксидативних ушкоджень нирок, ніж звичайні тварини [43]. Фермент каталізує CCl_4 -залежну пероксидацію мембранних ліпідів, серед продуктів деструкції яких виявлено малоновий діальдегід, пропаналь, бутаналь, 4-гідроксіноненаль та адукт 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин [38].

Гостре або хронічне введення етанолу тваринам, як і алкоголізація у людини, призводить до накопичення у тканинах продуктів пероксидації ліпідів та виснаження антиоксидантної системи організму [44]. При цьому алкоголь не лише стимулює пероксидацію ліпідів, але є джерелом вільних радикалів. Мікросомна фракція печінки щурів активно окислює етанол, пропанол, бутанол з утворенням гідроксіетильного, гідроксипропильного та гідроксибутильного радикалів відповідно. Утворення 1-гідроксіетильного радикала з етанолу повністю залежить від цитохрому P-450 та NADPH-редуктази, причому найвища активність притаманна цитохрому P-4502E1 ($r = 0,73$). Генерація 1-гідроксіетильного радикала посилюється етанолом або ацетоном і гальмується діетилдитіокарбаматом та антитілами до цитохрому P-4502E1.

Утворення 1-гідроксіетильного радикала за участю цитохрому P-4502E1 відбувається за двома механізмами. Один із них пов'язаний з окисленням етанолу без участі ферменту [45]. Джерелом гідроксильних радикалів в такому випадку є NADPH-оксидазна активність цитохрому P-4502E1, унаслідок чого у футильному циклі продукуються значні кількості O_2^- і пероксиду водню, а останній в реакціях Фентона та Хабера–Вейса легко перетворюється на гідроксильний радикал [44]. Інший механізм утворення останнього в печінці пов'язаний з каталітичним циклом ферменту [3, 44]. Вважається, що комплекс (P-4502E1-(FeO)³⁺) може безпосередньо окислювати етанол до гідроксіетильних радикалів (рис. 6), яким притаманна мембранотоксична дія, утворення ковалентних аддуктів із білками і поява неоантигенів, модифікація нуклеїнових кислот (аддукт C8-(1-гідроксіетил)гуанін –), гальмування активності антиоксидантних ферментів, а в разі взаємодії з молекулярним киснем – утворення пероксильного радикала [41, 44–46]. На системному рівні продукція вільних радикалів під час метаболізму етанолу стимулює фіброгенез у печінці, розвиток автоімунних реакцій, активує мутагенез та канцерогенез [44, 46, 47].

5. Регуляція експресії цитохрому P-4502E1. Ген *CYP2E1* печінки транскрипційно активується протягом першого дня після народження щурів, а надалі його базальна експресія залишається порівняно стабільною упродовж усього життя [48]. Однак рівень цитохрому P-4502E1 істотно змінюється залежно від метаболічної ситуації в організмі. Під впливом етанолу, ацетону і деяких інших субстратів та індукторів вміст його може підвищуватись на порядок.

Регуляція експресії цитохрому P-4502E1 є складною. Вона включає як трансляційні та посттрансляційні механізми (активація трансляції і стабілізація його молекули), так і транскрипційні (стимуляція транскрипції і стабілізація мРНК) [49–53]. Дані літератури щодо особливостей впливу ксенобіотиків на експресію цитохрому P-4502E1 є неоднозначними. В багатьох роботах показано, що введення тваринам етанолу, ацетону, імідазолу, 4-метилпіразолу, піридину, як і за культивування гепатоцитів, зумовлює значне збільшення вмісту ферменту без відповідного підвищення рівня мРНК. Це дозволяє дійти висновку, що збільшення вмісту цитохрому P-4502E1 є наслідком посттрансляційної стабілізації його молекули і сповільнення її деградації. Однак відомі також дані щодо можливості посилення синтезу ферменту *de novo*. Одночасне підвищення рівня мРНК та цитохрому P-4502E1 виявлено в печінці людей, які зловживали алкоголем; у хом'яків, за

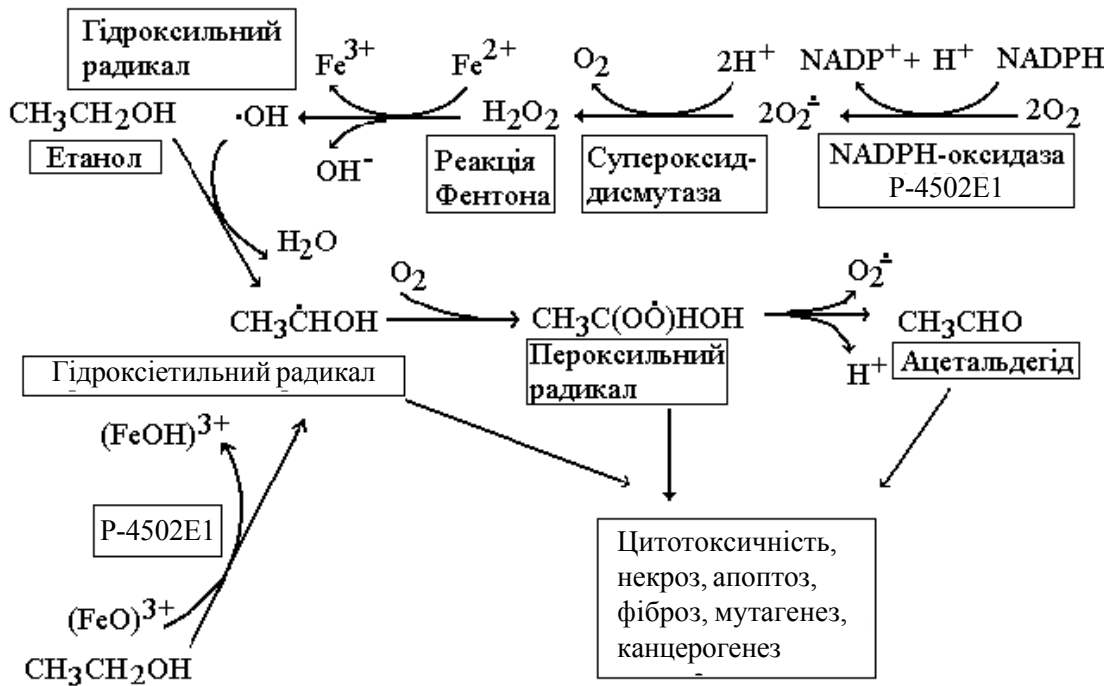


Рис. 6. Утворення 1-гідроксіетильного та пероксильного радикалів з етанолу за участю цитохрому P-4502E1 [44–46].

впливу на них етанолу та піразолу; у шурів, що отримували метамфетамін; у мишей і шурів, за дії на них, відповідно, ізоніазиду або піридину. Зазначені протиріччя, згідно з даними деяких дослідників [54, 55], можна пояснити тим, що низькі дози етанолу підвищують вміст цитохрому P-450 унаслідок посттрансляційної стабілізації його молекули, в той час як високі – інтенсифікують експресію цитохрому P-4502E1 на рівні транскрипції. Певна суперечливість даних, очевидно, пов'язана з видовими особливостями регуляції експресії генів та неоднаковими механізмами дії різних індукторів.

Для прикладу розглянемо механізм регуляції активності цитохрому P-450 на посттрансляційному рівні через лігандну стабілізацію молекули. Цей шлях регуляції його вмісту у клітині, вірогідно, найістотніший, оскільки він належить до білків з короткою тривалістю життя. Помічено, що за відсутності ліганду P-4502E1 швидко інактивується, причому є коротка (близько 6 год) та довга (майже 37 год) фази кінетики гальмування активності ферменту [49, 56]. Виявилось, що інактивація цитохрому P-4502E1 тісно пов'язана з фосфорилуванням. Протеїнкіназа A фосфорилує фермент за залишком серину 139, унаслідок чого відбувається швидка втрата його каталітичної активності, тобто цей процес відіграє роль вимикача активності ферменту [5]. Фосфорилова-

ний білок атакується убіквітиновою системою за амінокислотними залишками 317–340 його цитозольного домену [57], після чого швидко протеолізується до амінокислот за участю убіквітин-протеасомної системи. Введення в організм етанолу попереджає фосфорилування цитохрому P-4502E1 і тим самим уповільнює його протеоліз, підвищуючи вміст функціонально активних молекул [58, 59]. Відомо, що етанол безпосередньо блокує активність протеасомних протеаз [60]. На рис. 7 наведено основні етапи деградації цитохрому P-4502E1 і можливі етапи дії на організм етанолу.

Транскрипційний механізм регуляції експресії цитохрому P-4502E1 здебільшого притаманний фізіологічним чинникам, зокрема інсуліну, глюкагону, гормону росту, лептину і епідермальному фактору росту [16, 50]. Інсулін, потужний інгібітор експресії P-4502E1, у культурі гепатоцитів знижує вміст мРНК цього білка. Безпосередній ефект його пов'язаний з посиленням деградації мРНК ферменту (зокрема період напіврозпаду її скорочується з 48 до 15 год) і, можливо, з гальмуванням транскрипції мРНК [50, 61, 62]. Водночас глюкагон у первинній культурі гепатоцитів шурів інтенсифікує майже в 7 разів утворення мРНК P-4502E1 [50, 61].

Тиреоїдні гормони, в т.ч. трийодотиронін, активують експресію цитохрому P-4502E1 у культурі гепатоцитів, причому цей ефект також

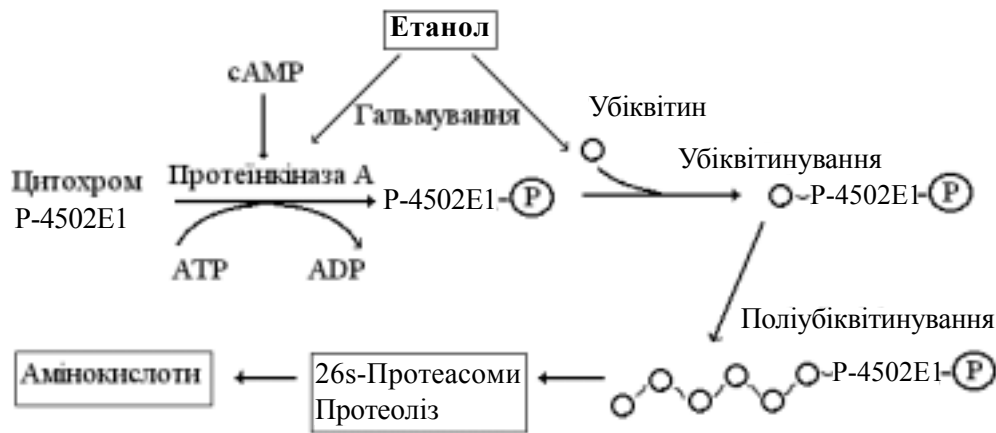


Рис. 7. Деградація цитохрому P4502E1 через убіквітин-протеасомну систему та вплив етанолу на цей процес [58, 59].

асоціюється зі збільшенням тривалості життя його мРНК [63]. Чоловічі статеві гормони стимулюють експресію гена *CYP2E1*, що до деякої міри пояснює вищу активність цього цитохрому в печінці самців [64]. Прозапальні цитокіни (інтерлейкіни-1 та -6, α -фактор некрозу пухлини) є негативними регуляторами експресії цитохрому P-4502E1. Додавання цитокінів до культури гепатоцитів щурів знижує як рівень ферменту, так і мРНК [65], але інтерлейкін-4, навпаки, підвищує експресію ферменту в печінці, стимулюючи транскрипцію його мРНК [66].

Гормон росту пригнічує синтез P-4502E1, а гіпофізектомія значно підвищує вміст мРНК і посилює утворення його в печінці (в 6 разів) та нирках (у 12–14 разів) щурів [67, 68]. Однак детальний механізм цього ефекту не з'ясовано, хоча він якимось чином пов'язаний з гіпоглікемією, яка супроводжує гіпофізектомію, оскільки введення тваринам глюкози повністю нівелює вплив гіпофізектомії [67].

6. Видові та індивідуальні відмінності в експресії цитохрому P-4502E1. Поліморфізм гена *CYP2E1*. Різні біологічні види відрізняються між собою за рівнем експресії цитохрому P-4502E1, причому найвищу його активність (за використання як субстрату хлорзоксазону) виявлено в печінці мишей. За цією ознакою їх можна розташувати у такій послідовності: коні, мавпи, кролі, корови, хом'яки, свині, люди, шури, кішки та собаки [69].

Показано значні індивідуальні відмінності (до 50 разів) в активності та індукцибельності цитохрому P-4502E1 у людини [15, 70]. За вмістом його встановлено 12-разову відмінність [71]. У разі використання як субстрату ферменту хлорзоксазону найбільший вплив на варіабельність кліренсу має вага тіла (43%), дещо менший –

дієтичні фактори (18%), вік (4%), прийом медикаментів (3%), генотип (5%) [72]. У чоловіків активність цитохрому P-4502E1 перевищує таку у жінок такого самого віку [73]. Починаючи з сьомого тижня після народження активність його в печінці щурів поступово знижується, а самці порівняно із самками реагують на введення етанолу та ацетону значнішим підвищенням *n*-нітрофенолгідроксилазної та хлорзоксазонгідроксилазної активності [74].

Ген цитохрому P-4502E1 є досить стабільним порівняно з генами інших ізоферментів, однак і для нього властиве явище поліморфізму [75]. До 2002 р. зареєстровано 14 варіантів гена *CYP2E1*. Найчастіше відмінності стосуються промотора, але варіабельність їх виявлено і в кодуючій ділянці гена. Відомо 4 варіанти амінокислотних замін у цьому білку [76]. Так, P-4502E1.2 (заміна Arg76His) характеризується вищою (у 2,7 раза) каталітичною активністю, ніж 2E1.3 (заміна Val389Ile) і 2E1.4 (заміна Val179Ile), активність яких незначно відрізнялась від P-450 дикого типу (P-4502E1.1).

Детальніше вивчено у людей варіанти гена *CYP2E1* – *RsaI* (алелі *CYP2E1*5A* та *CYP2E1*5B*) та *DraI* (алелі *CYP2E1*5A*, *CYP2E1*6*). Вони є наслідком заміни нуклеотидів за 5'-фланкуючою ділянкою промотора і характеризуються зниженою активністю та індукцибельністю цитохрому P-4502E1 [77, 78]. Гомозиготи за варіантами *CYP2E1 RsaI* та *DraI* у осіб білої раси зустрічаються з частотою 0,1 та 0,8%, у азіяців – з частотою 4,6 та 9,4% відповідно [77]. У людей з цими алелями спостерігається сповільнений метаболізм хлорзоксазону, кліренс якого становить 147 мл/хв проти 238 мл/хв у гомозигот дикого генотипу. Знижена здатність до метаболічної активації нітрозамінів тютюну зумовлює 10-разо-

ве зменшення у таких осіб ризику захворювання, індукованого тютюном, на рак легень [72, 78]. У культурі лімфоцитів людини, що експресують варіант *CYP2E1WT/*5B*, канцероген тютюну – 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон – спричинює істотніші ушкодження хромосом, ніж у осіб з генотипом дикого типу, що асоціюється зі зростанням ризику раку легень, індукованого тютюном [79]. Зафіксовано також інші варіанти поліморфізму за промотором гена *CYP2E1* – *c1* (*RsaI*+/*PstI*-), *c2* (*RsaI*-/*PstI*+), *c3* (*RsaI*+/*PstI*+) та *c4* (*RsaI*-/*PstI*-), один з яких (*c1*) пов'язує з індукцією раку ротової порожнини [80]. Описано варіанти *CYP2E1*IC* та *CYP2E1*ID*, які включають 6 та 8 повторів на 5'-фланкірувальній ділянці промотора [81, 82]. Така мутація забезпечує вищу активність цитохрому P-4502E1 в осіб з ожирінням та у разі зловживання алкоголем [81].

Іntenсивно вивчається роль поліморфізму цитохрому P-4502E1 у патогенезі алкогольного ураження печінки, однак численні дослідження не дають чіткої відповіді на це питання [83], хоча в деяких роботах такий зв'язок було виявлено. Зокрема, було показано, що алелі *RsaIc2* і *DraI C* та *CYP2E1*ID* асоціюються зі зростанням ризику алкогольної залежності [84, 85], а алель *TaqI* – зі зниженим ризиком алкогольного ураження печінки [86].

У пацієнтів з гомозиготою за P-4502E1 дикого типу вдвічі більший ризик захворіти на токсичний гепатит під час терапії ізоніазидом, ніж у хворих з алелями *CYP2E1 c1/c2* або *c2/c2* [87]. У осіб з мутацією за P-4502E1 (*A-316G*), посилюється перетворення акрилонітрилу на ціанід і частіше виявляються аддукти N-(ціаноетил)валіну в гемоглобіні [88].

7. *Зміни активності цитохрому P-4502E1 за різних станів організму. Його індуктори та інгібітори.* Рівень цитохрому P-4502E1 та його активність може істотно змінюватись за різних патологічних станів організму. Зокрема показано, що запальний процес у печінці, індукований введенням щуром та мишам бактеріальних токсинів, супроводжується тривалим (до 7 днів) та значним (у 2–3 рази) зниженням активності і вмісту цитохрому P-4502E1 і його мРНК [89, 90]. На рівні цілісного організму вплив запального процесу виявляється у сповільненні елімінації із крові субстрату ферменту – хлорзоксазону [90].

Помічено, що рівень цитохрому P-4502E1 та його активність значно зростають при патологічних станах організму, що супроводжуються гіперкетонемією та накопиченням жиру в печінці (за цукрового діабету, голодування, ожиріння,

високожирової та кетогенної дієти, неалкогольного стеатогепатиту тощо). Це пов'язано з його участю в окисленні жирних кислот та перетворенням ацетону на глюкозу.

У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, значно прискорюється елімінація із крові хлорзоксазону і підвищується рівень цитохрому P-4502E1 та його мРНК у лімфоцитах [91]. Збільшення активності ферменту та прискорення метаболізму його субстратів зареєстровано також у тварин за експериментального цукрового діабету [62]. Ці ефекти є наслідком зменшення продукції інсуліну, який є потужним інгібітором експресії цитохрому P-4502E1. Голодування супроводжується значним посиленням його синтезу. Так, у печінці щурів після триденного позбавлення їжі активність *n*-нітрофенолгідроксилази та вміст цитохрому P-4502E1 збільшується у понад три рази [92]. В інших дослідженнях встановлено аналогічні результати зростання активності ізоферменту під час голодування тварин [18].

Значною індукцією синтезу цитохрому P-4502E1 супроводжуються ожиріння та високожирова дієта. Зокрема, згодовування тваринам їжі, яка містить підвищену кількість жирів, спричинює в печінці щурів підвищення більше ніж у два рази вмісту цього цитохрому і його *n*-нітрофенолгідроксилазної та нітрозодиметиламінодеметилазної активності [16]. У осіб з ожирінням та стеатозом печінки значно інтенсифікується виведення із крові хлорзоксазону та у понад 4 рази зростає вміст мРНК цитохрому P-4502E1 у лімфоцитах крові [93].

Зловживання алкоголем є важливим чинником індукції синтезу цитохрому P-4502E1 у людини. Це явище має компенсаторне значення, оскільки окислення етанолу за його участю стає основним шляхом усунення надмірних концентрацій спирту в разі його хронічного надходження в організм [16]. Вважається, що індукція утворення ферменту пов'язана з токсичними ефектами алкоголю і, зокрема, розвитком оксидативних ушкоджень печінки, оскільки за участю ферменту відбувається потужне продукування активних радикалів кисню та етанолу.

Типовими індукторами цитохрому P-4502E1, крім етанолу, є інші спирти, ацетон та кетони, які здатні багаторазово (до 10 разів) і дозозалежно підвищувати його активність [16, 23]. Навіть одноразове введення тваринам ацетону спричинює швидке (вже через 6 год) підвищення вмісту P-4502E1 у печінці без суттєвих змін в ній рівня мРНК. До інших індукторів синтезу ізоферменту належать ізоніазид, піридин, саліцилати, піразол, піразин та нікотин.

Підвищення вмісту цитохрому P-4502E1 за різних патологічних станів організму та дії ксенобіотиків не завжди є позитивним явищем. Встановлено, що ацетон, голодування і цукровий діабет підвищують токсичність ксенобіотиків – субстратів цитохрому P-4502E1 – тіоацетоаміду, парацетамолу, CCl_4 , бромбензолу [24, 47, 94, 95]. Отже, індукція утворення ферменту за голодування є істотним фактором ризику посилення гепатотоксичності лікарських засобів. Відомо, що парацетамол навіть у терапевтичних дозах під час голодування може спричинити в пацієнтів ураження печінки [32]. Можливо також, що вимушена відмова від їжі перед проведенням у хворих анестезії, вносить свій негативний вклад у розвиток гепатотоксичних реакцій після застосування інгаляційних анестетиків [23]. Описано випадки токсичних гепатитів у пожежників, які зловживали алкоголем і застосовували CCl_4 під час гасіння пожеж [96]. Згідно з даними деяких авторів, у США, Англії та Австралії прийом парацетамолу на фоні зловживання алкоголем був найчастішою причиною гострої печінкової недостатності [16, 32]. При цьому за одночасного надходження в організм цих речовин етанол виявляє протекторну дію і відіграє роль конкурентного інгібітора.

До селективних інгібіторів цитохрому P-4502E1 належать діетилдитіокарбамат, диметилсульфоксид, сірковмісні сполуки часнику (діалілдисульфід, діалілульфід, алілметилсульфід) та капусти (сульфорофан, фенетилізотіоціанат) [14, 16, 97]. Механізм їхньої дії є суїцидальним і полягає у блокуванні гемової частини молекули цитохрому проміжними інтермедіатами [3, 14].

Дисульфірам також виявляється потужним інгібітором цитохрому P-4502E1, якому, однак, інгібіторні ефекти притаманні лише *in vivo* і за попереднього перетворення на діетилдитіокарбамат та дисульфід вуглецю, внаслідок чого і відбувається безпосереднє пригнічення активності ферменту. Введення дисульфіраму людині вже через добу гальмує елімінацію хлорзоксазону на 89% [98]. Саме інгібуванням активності цитохрому P-4502E1 можна пояснити протекторні властивості дисульфіраму у разі ураження печінки парацетамолом [99] та його здатністю попереджати у пацієнтів активацію фторотану до гепато- і нефротоксичних метаболітів, а також утворення ковалентних аддуктів трифторооцтової кислоти з білками печінки, зокрема у щурів [23, 35]. Діетилдитіокарбамат, диметилсульфоксид, захищають організм тварин та людини від токсичності парацетамолу [34], діалілульфід зменшує гепатотоксичність тетрахлорметану, парацетамолу і нітрозодиметиламіну, попереджає мутагенну

та канцерогенну активацію нітрозамінів [97].

Специфічне інгібування активності цитохрому P-4502E1 притаманна протиалкогольному препарату хлорметіазолу, вплив якого зберігається навіть тоді, коли він вже не ідентифікується у крові. Хлорметіазол є інгібітором транскрипції цитохрому P-4502E1 і більше гальмує синтез ферменту, ніж безпосередньо впливає на його активність [100].

Таким чином, дані літератури свідчать про значний інтерес до вивчення множинних форм цитохрому P-450, зокрема до P-4502E1, тобто ключового ферменту на шляху перетворення ацетону на молочну кислоту, каталізатора окислення етанолу, метаболізму жирних кислот та їхніх гідропероксидів. Залежний від цитохрому P-4502E1 метаболізм ксенобіотиків здебільшого спричинює утворення токсичних інтермедіатів та генерує радикали кисню. Регуляція експресії ферменту включає як стабілізацію його молекули, так і стимуляцію транскрипції. Поліморфізм гена *CYP2E1* пов'язаний з нуклеотидними замінами у промоторі і кодуювальній ділянці гена. Деякі генетичні варіанти цитохрому P-4502E1 асоційовано із залежністю від алкоголю та схильністю до індукованої хімічними сполуками патології. Активність цитохрому P-4502E1 різко зростає при алкоголізмі, захворюванні на ожиріння, цукровому діабеті, стеатогепатиті, введенні в організм ацетону, спиртів та інших ксенобіотиків, що спряжено з посиленням токсичності парацетамолу, галотану, тетрахлорметану та інших субстратів ферменту. Гальмування активності цитохрому P-4502E1 сірковмісними сполуками, зокрема діалілульфідом і дисульфірамом, супроводжується протекторним ефектом.

CYTOCHROME P4502E1. POLYMORPHISM, PHYSIOLOGICAL FUNCTION, REGULATION, ROLE IN PATHOLOGY

A. A. Pentuyk, S. A. Kachula, E. F. Gerich

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова;
e-mail: ilch@mail.ru

S u m m a r y

The role of cytochrome P4502E1 in metabolism of substances, polymorphism, ways of the expression regulation, change of activity in pathological condition is considered in the review. Cytochrome P4502E1 catalyzed first two reactions of acetone transformation in the lactic acid, ethanol oxidation, metabolism of fatty acids and their hydroperoxides. Cytochrome P4502E1 dependent metabolism of xeno-

biotics in many cases results in formation of toxic intermediates and radicals of oxygen. Regulation of cytochrome P450E1 expression includes transcriptional mechanisms and substrate stabilization of its molecule. The enzyme activity grows in alcoholism, diabetes mellitus, obesity, steatohepatitis, administration of acetone, alcohols and is connected with intensification of toxicity of paracetamol, halothane, benzene, tetrachloromethane and others xenobiotics. Such inhibitors of cytochrome P450E1 as diallyl sulphide, disulfiram have hepatoprotective action.

К е у w o r d: xenobiotics, cytochrome P450, polymorphism, regulation, expression, inducers, inhibitors.

1. Арчаков А. И., Карузина И. И. // Вест. АМН СССР. 1988. № 1. С. 14–24.
2. Адрианов Н. В., Уваров В. Ю. // Там же. С. 24–33.
3. Guengerich F. P. // Chem. Res. Toxicol. 2001. **14**, N 6. P. 611–650.
4. Головенко Н. Я. // Соврем. пробл. токсикол. 2001. № 3. С. 17–23.
5. Oesch-Bartlomowicz B., Oesch F. // Arch. Biochem. Biophys. 2003. **409**, N 1. P. 228–234.
6. Spatzenegger M., Liu H., Wang Q. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. **304**, N 1. P. 477–487.
7. Coon M. J. // J. Biol. Chem. 2002. **277**, N 32. P. 28351–28363.
8. Groves J. T. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. **100**, N 7. P. 3569–3574.
9. Atrup H. // Mutat. Res. 2000. **464**, N 1. P. 65–76.
10. Bardi P. // Rec. Prog. Med. 1997. **88**, N 1. P. 46–55.
11. Meyer U. A., Zanger U. M. // Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. 1997. **37**. P. 269–296.
12. Danielson P. B. // Curr. Drug. Metab. 2002. **3**, N 6. P. 561–597.
13. Nelson D. R. // Arch. Biochem. Biophys. 2003. **409**, N 1. P. 18–24.
14. Lewis D. F., Bird M. G., Dickins M. et al. // Xenobiotica. 2000. **30**, N 1. P. 1–25.
15. Umeno M., McBride O. W., Yang C. S. et al. // Biochemistry. 1988. **27**, N 25. P. 9006–9013.
16. Lieber C. S. // Physiol. Rev. 1997. **77**, N 2. P. 517–544.
17. Nishimura M., Yaguti H., Yoshitsugu H., Satoh T. // Yakugaku Zasshi. 2003. **123**, N 5. P. 369–375.
18. Kalapos M. P. // Biochim. Biophys. Acta. 2003. **1621**, N 2. P. 122–139.
19. Bondoc F. Y., Bao Z., Hu W. Y. et al. // Biochem. Pharmacol. 1999. **58**, N 3. P. 461–463.
20. Amet Y., Adas F., Nanji A. A. // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1998. **22**, N 7. P. 1493–1500.
21. Nissbrandt H., Bergquist F., Jonason J., Engberg G. // Synapse. 2001. **40**, N 4. P. 294–301.
22. Banoglu E., Jha G. G., King R. S. // Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. 2001. **26**, N 4. P. 235–240.
23. Tanaka E., Terada M., Misawa S. // J. Clin. Pharm. Ther. 2000. **25**, N 3. P. 165–175.
24. Пентюк А. А., Мороз Л. В., Паламарчук О. В. // Соврем. пробл. токсикол. 2001. № 2. С. 8–16.
25. Nakajima T. // J. Occup. Health. 1997. **39**, N 2. P. 83–91.
26. Amato G., Longo V., Mazzaccaro A., Gervasi P. G. // Drug. Metab. Dispos. 1998. **26**, N 5. P. 483–489.
27. Powell H., Kitteringham N. R., Pirmohamed M. et al. // Pharmacogenetics. 1998. **8**, N 5. P. 411–421.
28. Bellec G., Goasduff T., Dreano Y. et al. // Cancer. Lett. 1996. **100**, N 1–2. P. 115–123.
29. Качула С. А., Пентюк А. А., Тертышная Е. В., Вовк О. Г. // Соврем. пробл. токсикол. 2002. №2. С. 40–44.
30. Wang H., Chanas B., Ghanayem B. I. // Drug. Metab. Dispos. 2002. **30**, N 8. P. 911–917.
31. Snyder R., Hedli C. C. // Environ. Health. Perspect. 1996. **104**, N 6. P. 1165–171.
32. Bessems J. G., Vermeulen N. P. // Crit. Rev. Toxicol. 2001. **31**, N 1. P. 55–138.
33. Блажівська Г. Й., Андреев О. П., Качула С. А. та ін. // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. 1997. **1**, № 1. С. 16–18.
34. Пентюк О. О., Андреев А. П., Блажівська Г. Й. та ін. // Ліки. 2000. № 5. С. 26–31.
35. Spracklin D. K., Emery M. E., Thummel K. E., Kharasch E. D. // Acta Anaesthesiol. Scand. 2003. **47**, N 6. P. 765–770.
36. Блажиевская Г. И., Яковлева О. А., Медвидь З. С. и др. // Токсикол. вестн. 1998. № 1. С. 21–25.
37. Takahashi S., Takahashi T., Mizobuchi S. // J. Int. Med. Res. 2002. **30**, N 4. P. 400–405.
38. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. // Crit. Rev. Toxicol. 2003. **33**, N 2. P. 105–136.
39. Wong F. W., Chan W. Y., Lee S. S. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1998. **153**, N 1. P. 109–118.
40. Loida P. J., Sligar S. G. // Biochemistry. 1993. **32**, N 43. P. 11530–11538.
41. Cederbaum A. I., Wu D., Mari M., Bai J. // Free. Radic. Biol. Med. 2001. **31**, N 12. P. 1539–1543.
42. Aviram M., Kent U. M., Hollenberg P. F. // Atherosclerosis. 1999. **143**, N 2. P. 253–260.
43. Liu H., Baliga R. // Kidney Int. 2003. **63**, N 5. P. 1687–1696.
44. Albano E., French S. W., Ingelman-Sundberg M. // Front. Biosci. 1999. **15**, N 4. P. 533–540.
45. Reinke L. A., Moore D. R., McCay P. B. // Arch. Biochem. Biophys. 1997. **348**, N 1. P. 9–14.

46. Nakao L. S., Fonseca E., Augusto O. // Chem. Res. Toxicol. 2002. **15**, N 10. P. 1248–1253.
47. Jaeschke H., Gores G. J., Cederbaum A. I. et al. // Toxicol. Sci. 2002. **65**, N 2. P. 166–176.
48. Botto F., Seree E., el Khyari S. et al. // Biochem. Pharmacol. 1994. **48**, N 6. P. 1095–1103.
49. Zanelli U., Longo V., Paolicchi A., Gervasi P. G. // Toxicol. in vitro. 2000. **14**, N 1. P. 69–77.
50. Novak R. F., Woodcroft K. J. // Arch. Pharm. Res. 2000. **23**, N 4. P. 267–282.
51. Perez M. J., Cederbaum A. I. // Hepatology. 2003. **37**, N 6. P. 1395–1404.
52. Nakura H., Itoh S., Kusano H. et al. // Biochem. Mol. Biol. Int. 1997. **41**, N 2. P. 293–301.
53. Takimoto T., Ujike H., Nakamura K., Iwashashi K. // Nihon. Arukoru. Yakubutsu. Igakkai. Zasshi. 2002. **37**, N 3. P. 163–167.
54. Badger T. M., Huang J., Ronis M., Lumpkin C. K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. **190**, N 3. P. 780–785.
55. Ronis M. J., Huang J., Crouch J. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. **264**, N 2. P. 944–950.
56. Zhukov A., Ingelman-Sundberg M. // Biochem. J. 1999. **340**, N 2. P. 453–458.
57. Banerjee A., Kocarek T. A., Novak R. F. // Drug. Metab. Dispos. 2000. **28**, N 2. P. 118–124.
58. Gouillon Z. Q., Miyamoto K., Donohue T. M. et al. // Front. Biosci. 1999. **1**, N 4. P. 16–25.
59. Donohue T. M. Jr. // Addict. Biol. 2002. **7**, N 1. P. 15–28.
60. Bardag-Gorce F., Yuan Q. X., Li J. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. **279**, N 1. P. 23–29.
61. Woodcroft K. J., Novak R. F. // Ibid. 1999. **266**, N 2. P. 304–307.
62. Woodcroft K. J., Hafner M. S., Novak R. F. // Hepatology. 2002. **35**, N 2. P. 263–273.
63. Peng H. M., Coon M. J. // Mol. Pharmacol. 1998. **54**, N 4. P. 740–747.
64. Kaplan L. A., Fielding E., Crivello J. F. // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. 2001. **128**, N 2. P. 143–152.
65. Hakkola J., Hu Y., Ingelman-Sundberg M. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. **304**, N 3. P. 1048–1054.
66. Lagadic-Gossmann D., Lerche C., Rissel M. et al. // Cell. Biol. Toxicol. 2000. **16**, N 4. P. 221–233.
67. Son M. H., Kang K. W., Kim E. J. et al. // Chem. Biol. Interact. 2000. **127**, N 1. P. 13–28.
68. Chen G. F., Ronis M. J., Ingelman-Sundberg M. // Xenobiotica. 1999. **29**, N 5. P. 437–451.
69. Court M. H., Von Moltke L. L., Shader R. I., Greenblatt D. J. // Biopharm. Drug. Dispos. 1997. **18**, N 3. P. 213–226.
70. Kim R. B., O'Shea D. // Clin. Pharmacol. Ther. 1995. **57**, N 6. P. 645–655.
71. Snawder J. E., Lipscomb J. C. // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2000. **32**, N 2. P. 200–209.
72. Marchand L. L., Wilkinson G. R., Wilkens L. R. // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. 1999. **8**, N 6. P. 495–500.
73. Chen X. P., Han X. M., Jiang C. H. et al. // Xenobiotica. 2002. **32**, N 11. P. 1053–1062.
74. Morel G., Cossec B., Lambert A. M., Binet S. // Toxicol. Lett. 1999. **106**, N 2–3. P. 171–180.
75. Hu Y., Oscarson M., Johansson I. et al. // Mol. Pharmacol. 1997. **51**, N 3. P. 370–376.
76. Hanioka N., Tanaka-Kagawa T., Miyata Y. et al. // Xenobiotica. 2003. **33**, N 6. P. 575–586.
77. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A. K. et al. // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. 2001. **10**, N 12. P. 1239–1248.
78. Marchand L., Donlon T., Seifried A. et al. // Ibid. 2002. **11**. P. 1019–1024.
79. Abdel-Rahman S. Z., Salama S. A., Au W. W., Hamada F. A. // Pharmacogenetics. 2000. **10**, N 3. P. 239–249.
80. Liu S., Park J. Y., Schantz S. P. et al. // Oral. Oncol. 2001. **37**, N 5. P. 437–445.
81. McCarver D. G., Byun R., Hines R. N. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1998. **152**, N 1. P. 276–281.
82. Hu Y., Hakkola J., Oscarson M., Ingelman-Sundberg M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999. **263**, N 2. P. 286–293.
83. Agarwal D. P. // Pathol. Biol. (Paris). 2001. **49**, N 9. P. 703–709.
84. Konishi T., Calvillo M., Leng A. S. et al. // Exp. Mol. Pathol. 2003. **74**, N 2. P. 183–189.
85. Howard L. A., Ahluwalia J. S., Lin S. K. et al. // Pharmacogenetics. 2003. **13**, N 6. P. 321–328.
86. Wong N. A., Rae F., Simpson K. J. et al. // Mol. Pathol. 2000. **53**, N 2. P. 88–93.
87. Huang Y. S., Chern H. D., Su W. J. et al. // Hepatology. 2003. **37**, N 4. P. 924–930.
88. Bolt H. M., Roos P. H., Thier R. // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2003. **76**, N 3. P. 174–185.
89. Sewer M. B., Barclay T. B., Morgan E. T. // Mol. Pharmacol. 1998. **54**, N 2. P. 273–279.
90. Rockich K., Blouin R. // Drug. Metab. Dispos. 1999. **27**, N 9. P. 1074–1077.
91. Wang Z., Hall S. D., Maya J. F. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. **55**, N 1. P. 77–85.
92. Chung H. C., Sung S. H., Kim J. S. et al. // Drug. Metab. Dispos. 2001. **29**, N 3. P. 213–216.

93. *Chalasan N., Gorski J. C., Asghar M. S. et al.* // *Hepatology*. 2003. **37**, N 3. P. 544–550.
94. *Ramaiah S. K., Apte U., Mehendale H. M.* // *Drug. Metab. Dispos.* 2001. **29**, N 8. P. 1088–1095.
95. *Wang T., Shankar K., Ronis M. J., Mehendale H. M.* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000. **294**, N 2. P. 473–479.
96. *Manno M., Rezzadore M., Grossi M., Sbrana C.* // *Hum. Exp. Toxicol.* 1996. **15**, N 4. P. 294–300.
97. *Yang C. S., Chhabra S. K., Hong J. Y., Smith T. J.* // *J. Nutr.* 2001. **131**, N 3s. P. 1041S–1045S.
98. *Emery M. G., Jubert C., Thummel K. E., Kharasch E. D.* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. **291**, N 1. P. 213–219.
99. *Lauriault V. V., Khan S., O'Brien P. J.* // *Chem. Biol. Interact.* 1992. **81**, N 3. P. 271–289.
100. *Simi A., Ingelman-Sundberg M.* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. **289**, N 2. P. 847–852.

Отримано 03.10.2003