

УДК: 575.113:615.22

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Т. І. Шевчук, Т. Б. Васенко, С. С. Хлєстова, С. М. Горбатюк
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова*

Впродовж багатьох тисяч років людина проходила складні процеси адаптації до умов навколишнього середовища, яке постійно змінювалось і продовжує змінюватися. Сьогодні на людину діють нові фактори середовища, збільшується соціальне та екологічне навантаження на організм, що може змінювати генетичну структуру популяцій. Еволюція людини йшла паралельно з еволюцією її генотипу. При дії несприятливих факторів оточуючого середовища на людину можуть спостерігатися небажані ефекти у вигляді змін спадкового матеріалу, патологічних проявів експресії генів у відповідь на специфічні фактори середовища. Внаслідок постійного мутаційного процесу та дрейфу генів в популяціях людей сформувався широкий гено- і фенотиповий поліморфізм. Більше 25 % генів людини, що детермінують антигенну, ферментативну, рецепторну системи та інші елементи молекулярно-біохімічної конституції людини, представлені поліморфними групами, хоча, як вважають вчені, лише близько 1% цих генів проявляються під впливом того чи іншого чинника, а інші поліморфізми є «мовчазними» або можуть експресуватися в нових екстремальних умовах [2]. Поліморфізм генів може призводити до синтезу аномального білка, зниження або підвищення його кількості, що в свою чергу спричинюють багаточисельні варіації у ферментних системах, транспортних білках, антигенах, антитілах, рецепторах, які обумовлюють індивідуальні особливості реакцій організму на різноманітні агенти навколишнього середовища, а також метаболізму хімічних речовин, в тому числі і лікарських засобів.

Вчені, практичні лікарі протягом багатьох років спостерігали у пацієнтів патологічні реакції на ліки, підвищену чутливість або навпаки, толерантність до лікарських засобів. В зв'язку з накопиченим досвідом в науці виникла необхідність виокремлення фармакогенетики як науки, яка вивчає індивідуальні відмінності в реакціях на ліки, обумовлені алельними варіаціями в генах, що визначають метаболізм ліків, їх ефективність і токсичність. Тобто фармакогенетика розглядає поліморфізм генів, продукти яких приймають участь в процесах фармакокінетики і фармакодинаміки, як одну з причин індивідуальних особливостей фармакологічної відповіді на лікарські препарати.

Основним завданням фармакогенетики є визначення генетичних маркерів, що дозволить правильно підібрати дозу, передбачити наслідки прийому та попередити побічні ефекти певного препарату. Але не для всіх лікарських засобів можливо розробити чіткий алгоритм контролю над фармакологічними ефектами, оскільки варіабельність відповіді організму на будь-який препарат залежить від багатьох факторів: індивідуального набору генів кожного організму, який визначає особливості метаболізму ліків, наявності супутніх

захворювань, функціонального стану органів і систем, впливу несприятливих умов існування, взаємодії ліків між собою тощо [4].

Будь-які ліки вивчаються з точки зору фармакокінетики (всмоктування, транспортування, метаболізм і виведення) та фармакодинаміки (механізм дії та біологічні ефекти). В практиці частіше використовують фармакогенетичні тести, які визначають індивідуальний рівень фармакокінетичних процесів, оскільки їх легше встановити кількісними вимірюваннями концентрації певних ліків в біологічних рідинах організму.

Лікарські препарати в організмі людини проходять всі відомі фази біотрансформації ксенобіотиків. Першу фазу біотрансформації ліків (фазу активації) забезпечують наступні ферменти: сімейство цитохрома P450, алкогольдегідрогеназа, альдегіддегідрогеназа, бутирилхолінестераза та ін. Мутації в генах, що детермінують вказані білки-ферменти, призводять до втрати їх активності і ліки будуть спричиняти пошкоджуючий ефект на організм. Другу фазу перетворення лікарських засобів (фазу нейтралізації) здійснюють глутатіонтрансферази, епоксидгідролази та інші ферменти, які зв'язують ліки або їх метаболіти з ендogenous речовинами з утворенням гідрофільних кон'югатів. Транспортні системи ферментів, які забезпечують фармакокінетичні функції всмоктування, розподілу та виведення лікарських препаратів, представлені глікопротеїном P та іншими транспортерами аніонів і катіонів [1].

Всі ферменти, які приймають участь у біотрансформації ліків, генетично детерміновані. Сьогодні відомо більше 200 генів детоксикації, для більшості з них виявлено поліморфізм. Прикладом генетичного поліморфізму ферментів I фази детоксикації є поліморфізм гена CYP2 (cytochrome P450) [3].

Таким чином, фармакогенетика є одним перспективних напрямків сучасної медицини, оскільки визначення індивідуальних особливостей метаболізму лікарських засобів дасть можливість адекватного підбору дози ліків та попередження прояву побічних реакцій, що є невід'ємною частиною персоналізованої медицини.

Література

1. Задерей Н. С. Фармакогенетика: навчально-методичний посібник / Н. С. Задерей, Одеса: «Одеський національний університет імені І. І. Мечникова», 2015. – 86 с.

2. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. – 4 – е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 592 с.

3. Кляритская И. Л. Определение полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 с целью оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний / И. Л. Кляритская, Ю. С. Работягова // Клиническая медицина. – 2015. - № 1. – С. 46 – 50.

4. Фармакогенетика и клинические исследования: точки соприкосновения / Р. Е. Казаков, Н. Г. Бердникова, Д. А. Сычев. – Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. - № 1. – С. 18 – 23.