Б. И. Кантемирова, В. И. Григанов

ЭТНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450 У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В АСТРАХАНСКОМ РЕГИОНЕ¹

Аннотация. Впервые в Астраханском регионе проведено изучение генетического полиморфизма CYP1A2 по полиморфному маркеру C734A, CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A, CYP2D6 по полиморфному маркеру G1934A в группах детей пяти различных национальностей, проживающих на территории Астраханского региона. Выявлены этнические особенности в распределении частот генотипов, ассоциированных с быстрым и медленным метаболизмом лекарственных средств, что, по-видимому, требует адаптации схем терапии лекарственными средствами – субстратами для каждого этноса.

Ключевые слова: биотрансформация, изоферменты, полиморфизм генов, частоты распределения, этнические группы.

B. I. Kantemirova, V. I. Griganov

ETHNIC POLYMORPHISM OF P-450 CITOCHEMUM ISOENZYMES IN CHILDREN RESIDING IN ASTRAKHAN REGION

Abstract. For the first time in the Astrakhan region the authors have studied the genetic polymorphism CYP1A2 on the polymorphic marker C734A, CYP2C19 on the polymorphic marker G681A, CYP2D6 on the polymorphic marker G1934A, in groups of children of five various nationalities living on the territory of Astrakhan region. The researchers have revealed ethnic features in distribution of frequencies of the genotypes associated with fast and slow metabolism of medical products, and that, apparently, demands adaptation of medical products therapy schemes – substrata for each ethnoses.

Key words: biotransformation, isoenzymes, polymorphism of genes, frequencies of distribution, ethnic groups.

Введение

Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии является актуальной во всем мире. Наиболее уязвимыми в плане возникновения нежелательных побочных реакций (НПР) лекарственных средств (ЛС) являются дети. Связано это с возрастными физиологическими особенностями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, отсутствием полноценных клинических испытаний ЛС на детях, сложностью и специфичностью дозирования ЛС, недостаточностью специальных педиатрических лекарственных форм, отсутствием данных о терапевтических концентрациях лекарственных препаратов в зависимости от возраста и пола, в связи с чем мониторинг эффективности и

¹ Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук по проекту «Разработка алгоритмов персонализированной фармакотерапии в педиатрии на примере Астраханского региона» (МК-1767.2011.7). Сроки выполнения 2011–2012 гг.

безопасности фармакотерапии нередко производится по клиническому наблюдению, субъективным ощущениям ребенка и набору традиционных лабораторных и инструментальных исследований, как правило малоинформативных для обеспечения безопасной фармакотерапии.

Чаще всего НПР ЛС возникают при действии препаратов в средних терапевтических дозах и, как правило, обусловлены индивидуальным, генетически обусловленным ответом организма на введение лекарственного вещества. По данным литературных источников, именно генетические особенности пациентов определяют до 50 % всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность ЛС или НПР [1, 2].

Одной из причин неэффективности ЛС может быть носительство генов, ассоциированных с быстрым метаболизмом ЛС. Снижение клинической эффективности препаратов в этой ситуации обусловлено быстрой элиминацией лекарственных веществ из организма. При носительстве генов, ассоциированных с медленным метаболизмом ЛС – субстратов, можно ожидать возникновения побочных эффектов, связанных с кумуляцией препаратов [1–3].

Поскольку большинство нежелательных побочных эффектов возникает при действии препаратов в средних терапевтических дозах, именно фармакогенетические исследования основных этапов фармакокинетики препаратов являются одним из инструментов доказательной медицины и позволяют перевести фармакотерапию различных состояний у детей в разряд управляемых и предсказуемых процессов.

В плане метаболизма ЛС наиболее значимыми и хорошо изученными являются следующие изоферменты цитохрома P450 печени: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 [3–5].

CYP2C19 представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 55 кДальтон. Ген CYP2C19 находится в десятой хромосоме, локусе 10q24.1-24.3. Субстратами являются амитриптилин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, диазепам, дивольпроекснатрий, имипрамин, индометацин, карисопродол, кломипрамин, лансопрозол, моклобемид, нелфинавир, нилутамид, омепразол, пантопрозол, примидон, прогестерон, прогуанил, пропранолол, рабепразол, ритонавир, тенипозид, фенитоин, фенобарбитал, циклофосфамид, циталопрам, эзомепразол, варфарин, мефенитоин, мефобарбитал. Индукторы – карбамазепин, фенобарбитал, преднизон, рифампин. Ингибиторы – индометацин, кетоконазол, модафинил, пароксетин, пробеницид, рабепразол, ритонавир, тиклопедин, толбутамид, топирамат, троглитазон, хлорамфеникол, циметидин, флуоксетин. Ген CYP2C19 имеет ряд мутаций. Распространенность медленного типа метаболизма ЛС среди европейского населения составляет 2–5 %, среди азиатского 15–20 % [3–6].

CYP2D6 представляет собой белок, состоящий из 497 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген CYP2D6 находится в 22-й хромосоме, локусе 22q13.1. Начинает определяться вскоре после рождения. В течение всей жизни активность не меняется. Метаболизирует более 20 % всех лекарственных препаратов. Субстратами являются большая группа психотропных препаратов, β -адреноблокаторов, наркотических анальгетиков, ненаркотических противовоспалительных средств, антиэстрогенов и др. В отличие от всех остальных изоферментов, CYP2D6 не имеет индукторов, имеет ряд ингибиторов, является самым полиморфным изоферментом [3–6].

Установлено, что у 5–10 % европейцев уровень активности цитохрома P450 2D6 очень низок, вплоть до полного его отсутствия, что связывают с полиморфизмом гена CYP2D6 [3–5, 7].

CYP1A2 представляет собой белок, состоящий из 515 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 58 кДальтон. Ген CYP1A2 находится в 15-й хромосоме, локусе 15q22-qter. CYP1A2 обнаруживается в основном в печени, отсутствует в печени новорожденных детей. К году его количество составляет 50 % от дозы взрослого, что необходимо учитывать при проведении терапии субстратами и ингибиторами CYP1A2 у детей раннего возраста. Изофермент цитохрома P450 CYP1A2 участвует в метаболизме лекарственных средств в первую, несинтетическую, фазу биотрансформации [3, 4]. Субстратами CYP1A2 являются более 30 лекарственных средств, принадлежащих к различным фармакологическим группам: amitriptilin, acetaminofen, verapamil, galoperidol, desipramin, diazepam, zileuton, imipramin, klozapin, кофеин, naproxen, mexiliten, propranolol, olanzapin, retinoidy, teufillin, fenacetin, estradiol, varfarin и др. Индукторами являются фенобарбитал, омепразол, рифампицин, вещества, содержащиеся в сигаретном дыме и жареной на угле пище, содержащей бензопирены, и метилхолантрены, брокколи, брюссельская капуста. Ингибиторы представлены следующими лекарственными средствами: ципрофлоксацин, циметидин, кларитромицин, эритромицин. Следовательно, новорожденным детям и детям первого года жизни крайне осторожно необходимо проводить лечение, сочетающее в себе субстраты и ингибиторы CYP1A2, ввиду возрастного физиологического снижения активности изофермента CYP1A2 [3–5, 7].

Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся изучения полиморфизма генов изоферментов P450, крайне мало работ, посвященных изучению распределения частоты генотипов у детей в зависимости от этнической принадлежности. Учитывая то обстоятельство, что обособленные народности, проживающие в определенных эколого-географических условиях, с течением длительного времени могут формировать свои специфические способы ответа на ксенобиотики и лекарственные препараты, изучение полиморфизма генов, кодирующих выработку ферментных систем печени детей различных этнических групп, может существенно оптимизировать проводимую фармакотерапию, повысить ее эффективность и безопасность.

Цель исследования: определить частоты встречаемости генотипов изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 у детей русской, татарской, калмыцкой, ингушской и чеченской этнических групп, проживающих на территории Астраханского региона.

1. Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» (АГМА) Минздрава России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук по проекту «Разработка алгоритмов персонализированной фармакотерапии в педиатрии на примере Астраханского региона» (МК-1767.2011.7). В исследование вошли 250 человек различных этнических групп: русские – 50 человек, калмыки – 50 человек, ингуши – 50 человек, чеченцы – 50 человек, татары – 50 человек.

Возраст обследуемых от 1 года до 18 лет. Обследование проводилось при добровольном согласии ребенка или его родителей после ознакомления с целями и задачами исследования.

Научное исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО АГМА Минздравсоцразвития России (протокол № 10 от 12.11.2010 г.). Этническая принадлежность определялась тем, как себя сами идентифицировали оба родителя. В качестве биологического материала использовалась цельная кровь, полученная из кубитальной вены. Определение полиморфизма изоферментов осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови, в лаборатории научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Северо-Западного отделения РАМН (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку результатов осуществляли методами непараметрической статистики с использованием программы GraphPad. Для изучения распределения частот генотипов изоферментов цитохрома P450 использовали метод χ^2 (уравнение Пирсона с поправкой Йейтса) и метод Фишера. Для изучения равновесного распределения частот генотипов в исследуемых этнических группах использовали формулу Харди – Вайнберга. Соответствие уравнению Харди – Вайнберга считали достоверным при $p > 0,05$.

2. Результаты и обсуждение

При изучении равновесного распределения частот изучаемых генотипов по полиморфным маркерам было установлено, что группа исследования ($n = 250$) соответствует равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$), что позволяет сделать вывод о репрезентативности выборки и достоверности полученных результатов.

При изучении частот распределения генотипов CYP1A2 по полиморфному маркеру C734A было выявлено равномерное и практически одинаковое распределение частот генотипа CC, ассоциированного с быстрым метаболизмом лекарственных средств – субстратов CYP1A2 во всех изучаемых этнических группах. Наибольшая частота встречаемости этого генотипа наблюдалась в группах детей татарской, калмыцкой и ингушской национальностей (табл. 1). Можно предположить, что в случае фармакотерапии лекарственными средствами – субстратами CYP1A2 детей татарской, калмыцкой и ингушской национальностей можно ожидать частого снижения клинической эффективности препаратов, поскольку препараты будут быстро элиминировать из организма.

Заслуживающим внимания является также и большая частота встречаемости генотипов SA и AA, предполагающих медленный метаболизм лекарственных средств – субстратов CYP1A2 во всех изучаемых этнических группах. С наибольшей частотой генотипы, ассоциированные с медленным метаболизмом, наблюдались у детей русской и чеченской национальностей – 64 и 58 % соответственно. Разница в частотах распределения генотипов, ассоциированных как с быстрым, так и с медленным метаболизмом LC – субстратов CYP1A2, во всех изучаемых этнических группах оказалась статистически недостоверной, что в целом отражает данные литературных источников [8, 9]. Вероятнее всего, изучаемые этносы, проживающие в течение длительного времени в одинаковых эколого-географических условиях Астраханского ре-

гиона, научились одинаково реагировать на воздействие веществ – субстратов СYP1A2 [10].

Таблица 1

Частоты встречаемости генотипов СYP1A2 (по полиморфному маркеру С734А), СYP2С19 (по полиморфному маркеру G681А), СYP2D6 (по полиморфному маркеру 1934 G > А) у детей различных этнических групп, проживающих на территории Астраханского региона

Изоферменты цитохрома P450	Генотипы	Этнические группы детей				
		Русские (n = 50)	Татары (n = 50)	Калмыки (n = 50)	Чеченцы (n = 50)	Ингуши (n = 50)
1	2	3	4	5	6	7
СYP1A2 (по полиморфному маркеру С734А)	СС	18 (36 %)	24 (49 %)	26 (51 %)	21 (42 %)	26 (52 %)
	СА + АА	32 (64 %)	26(51 %)	24 (49 %)	29 (58 %)	24 (48 %)
Метод χ^2		χ_1^2 – нд	$\chi_4^2; \chi_8^2; \chi_{10}^2$ – нд	$\chi_5^2; \chi_6^2$ – нд	$\chi_3^2; \chi_7^2$ – нд	$\chi_2^2; \chi_9^2$ – нд
Метод Фишера		Φ_1^2 – нд	$\Phi_4^2; \Phi_8^2; \Phi_{10}^2$ – нд	$\Phi_5^2; \Phi_6^2$ – нд	$\Phi_3^2; \Phi_7^2$ – нд	$\Phi_2^2; \Phi_9^2$ – нд
СYP2С19 (по полиморфному маркеру G681А)	GG	38 (77 %)	40 (80 %)	31 (62 %)	41 (82 %)	44 (88 %)
	GA + AA	12 (23 %)	10 (20 %)	19 (38 %)	9 (18 %)	6 (12 %)
Метод χ^2		χ_1^2 – нд	$\chi_4^2; \chi_8^2; \chi_{10}^2$ – нд	χ_5^2 – нд; χ_6^2 – д ($\chi_6^2 = 5,765, p = 0,0163$)	χ_3^2 – нд; χ_7^2 – д ($\chi_7^2 = 3,6; p = 0,0289$)	$\chi_2^2; \chi_9^2$ – нд
Метод Фишера		Φ_1^2 – нд	$\Phi_4^2; \Phi_8^2; \Phi_{10}^2$ – нд	Φ_5^2 – нд; Φ_6^2 – д (Φ_6^2 – $p = 0,0102$)	Φ_3^2 – нд; Φ_7^2 – д (Φ_7^2 – $p = 0,0280$)	$\Phi_2^2; \Phi_9^2$ – нд
СYP2D6 (по полиморфному маркеру 1934 G > А)	GG	39 (78 %)	34 (68 %)	44 (88 %)	33 (66 %)	40 (80 %)
	GG + AA	11 (22 %)	16(32 %)	6 (12 %)	17(34 %)	10(20 %)
Метод χ^2		χ_1^2 – нд	$\chi_4^2; \chi_8^2; \chi_{10}^2$ – нд	χ_6^2 – нд; χ_5^2 – д ($\chi_5^2 = 4,720, p = 0,0298$)	$\chi_3^2; \chi_7^2$ – д ($\chi_7^2 = 5,647, p = 0,0175$)	$\chi_2^2; \chi_9^2$ – нд
Метод Фишера		Φ_1^2 – нд	$\Phi_4^2; \Phi_8^2; \Phi_{10}^2$ – нд	Φ_6^2 – нд; Φ_5^2 – д (Φ_5^2 – $p = 0,0283$)	$\Phi_3^2; \Phi_7^2$ – д (Φ_7^2 – $p = 0,0163$)	$\Phi_2^2; \Phi_9^2$ – нд

Примечание. Метод χ^2 : χ_1^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и калмыцкой национальностей; χ_2^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и ингушской национальностей; χ_3^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и чеченской национальностей; χ_4^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и татарской национальностей; χ_5^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и татарской национальностей; χ_6^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и ингушской национальностей; χ_7^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и чеченской национальностей; χ_8^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей татарской и ингушской национальностей; χ_9^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей ингушской и чеченской национальностей; χ_{10}^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей татарской и чеченской национальностей. Метод Фишера: Φ_1^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и калмыцкой национальностей; Φ_2^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и ингушской национальностей; Φ_3^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и чеченской национальностей; Φ_4^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и татарской национальностей; Φ_5^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и татарской национальностей; Φ_6^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и ингушской национальностей; Φ_7^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и чеченской национальностей; Φ_8^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей татарской и ингушской национальностей; Φ_9^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей ингушской и чеченской национальностей; Φ_{10}^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей татарской и чеченской национальностей; нд – разница в распределении частот генотипов недостоверна; д – разница в распределении частот генотипов достоверна.

В плане устойчивости популяции к воздействию определенных токсических факторов такой тип метаболизма свидетельствует об уязвимости и при отсутствии эффективных мер, направленных на коррекцию дозы и режима приема лекарств – субстратов CYP1A2, может способствовать формированию дезадаптации в дальнейшем. По-видимому, при проведении фармакотерапии данные группы детей требуют обязательного врачебного мониторинга с формированием персонализированных схем лечения (см. табл. 1).

При сравнении распределения частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у калмыков и ингушей нами выявлены этнические закономерности. С выраженной статистически достоверной разницей генотипы детей калмыцкой, ингушской и чеченской национальностей отличались друг от друга, что, по-видимому, требует адаптации схем терапии ЛС – субстратами CYP2C19 для каждого этноса. С наибольшей частотой генотип CYP2C19, определяемый по полиморфному маркеру G681A, ассоциированный с медленным метаболизмом лекарственных средств, встречался у детей калмыцкой национальности (см. табл. 1).

При изучении частот распределения генотипов CYP2D6 по полиморфному маркеру 1934 G > A в пяти изучаемых нами этнических группах также выявлена этническая специфичность. Выявленные частоты генотипов, ассоциированных как с быстрым, так и медленным типом биотрансформации лекарственных средств – субстратов CYP2D6 детей калмыцкой национальности, статистически достоверно отличались от таковых у детей татарской этнической группы (см. табл. 1). Медленный тип метаболизма лекарственных средств, играющий ключевую роль при возникновении нежелательных побочных реакций лекарственных средств, встречался у 32 % детей татарской этнической группы и 12 % детей калмыцкой национальности. Сравнивая по отдельности частоты распределения генотипов CYP2D6 по полиморфному маркеру 1934 G > A детей чеченской и ингушской этнической группы с частотами распределения соответствующих генотипов у детей калмыцкой национальности, выявили довольно существенные, статистически достоверные отличия. Можно предположить, что чеченцы и ингуши, несмотря на близкое родство, по-разному приспосабливаются к действию лекарственных веществ – субстратов CYP2D6. По-видимому, данное обстоятельство необходимо учитывать при разработке персонализированной фармакотерапии для каждого изучаемого этноса с целью профилактики нежелательных побочных эффектов (см. табл. 1).

Выводы

Изучение генетического полиморфизма CYP1A2 по полиморфному маркеру C734A в пяти этнических группах выявило равную частоту встречаемости генотипов, ассоциированных как с быстрым, так и с медленным метаболизмом ЛС – субстратов CYP1A2. Видимо, это можно объяснить глубоким родством и общностью реагирования на определенные ЛС и ксенобиотики изучаемых этнических групп, длительное время проживающих в одинаковых эколого-географических условиях Астраханского региона.

В то же время изучение полиморфизма генов CYP2C19 (по полиморфному маркеру G681A) и CYP2D6 (по полиморфному маркеру 1934 G > A) выявило наличие генетической этнической специфичности. По-видимому, с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии ЛС – субстратами CYP2C19 и CYP2D6 у детей необходимо разрабатывать алгоритмы персонализированной фармакотерапии для каждого этноса. Результаты данного исследования показали необходимость дальнейших этнических фармакогенетических исследований с целью повышения эффективности и безопасности медикаментозного лечения.

Список литературы

1. **Ingelman-Sundberg, M.** Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy / M. Ingelman-Sundberg, C. Rodriguez-Antona // *Phil Trans.* – 2005. – P. 1563–1570.
2. **Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – P. 342–349.
3. **Кукес, В. Г.** Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – М. : Реафарм. – 2004. – 144 с.

4. **Сычев, Д. А.** Клиническая фармакогенетика : учеб. пособие / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнат'ев [и др.] ; под ред. академика РАМН В. Г. Кукеса и академика РАМН Н. П. Бочкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 248 с.
5. **Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – P. 342–349.
6. **Trenk, D.** Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M. F. Fromm [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2008. – № 20. – P. 1925–1934.
7. **Раменская, Г. В.** Фено- и генотипирование при назначении препаратов, метаболизирующихся CYP2D6 / Г. В. Раменская, А. Ю. Савченко, А. А. Агафонов [и др.]. // *Биологическая медицина.* – 2002. – Т. 2, № 134. – С. 159–160.
8. **Остапциев, А. В.** Полиморфизм гена CYP1A2 у телеутов Кемеровской области / А. В. Остапциев, А. В. Шабалдин, Е. А. Шерина [и др.] // *Успехи современного естествознания.* – 2006. – № 2. – С. 69–70.
9. **Lim, J. S.** Pharmacogenetics of CYP1A2, novel polymorphisms and haplotypes in three distinct Asian populations / J. S. Lim, O. Singh, R. D. Ramasamy [et al.] // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2010. – № 6. – P. 616–623.
10. **Хуснутдинова, Э. К.** Этногеномика и генетическая история народов Восточной Европы / Э. К. Хуснутдинова // *Вестник Российской академии наук.* – 2003. – Т. 73, № 7. – С. 614–621.

References

1. **Ingelman-Sundberg, M.** Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy / M. Ingelman-Sundberg, C. Rodriguez-Antona // *Phil Trans.* – 2005. – P. 1563–1570.
2. **Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – P. 342–349.
3. **Kukes, V. G.** Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskiye aspekty / V. G. Kukes. – М. : Reafarm. – 2004. – 144 s.
4. **Sychev, D. A.** Klinicheskaya farmakogenetika : ucheb. posobiye / D. A. Sychev, G. V. Ramenskaya, I. V. Ignat'yev [i dr.] ; pod red. akademika RAMN V. G. Kukes a i akademika RAMN N. P. Bochkova. – М. : GEOTAR-Media. – 2007. – 248 s.
5. **Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – P. 342–349.
6. **Trenk, D.** Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M. F. Fromm [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2008. – № 20. – P. 1925–1934.
7. **Ramenskaya, G. V.** Фено- и генотипирование при назначении препаратов, метаболизирующих CYP2D6 / G. V. Ramenskaya, A. YU. Savchenko, A. A. Agafonov [i dr.]. // *Биологическая медицина.* – 2002. – Т. 2, № 134. – С. 159–160.
8. **Ostaptsiyev, A. V.** Polimorfizm gena CYP1A2 u teleutov Kemerovskoy oblasti / A. V. Ostaptsiyev, A. V. Shabaldin, Ye. A. Sherina [i dr.] // *Uspexi sovremennogo yestestvoznaniya.* – 2006. – № 2. – С. 69–70.
9. **Lim, J. S.** Pharmacogenetics of CYP1A2, novel polymorphisms and haplotypes in three distinct Asian populations / J. S. Lim, O. Singh, R. D. Ramasamy [et al.] // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2010. – № 6. – P. 616–623.

10. **Khusnutdinova, E. K.** Etnogenomika i geneticheskaya istoriya narodov Vostochnoy Yevropy / E. K. Khusnutdinova // Vestnik Rossiyskoy akademii nauk. – 2003. – Т. 73, № 7. – С. 614–621.
-

Кантемирова Бэла Исмаиловна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра педиатрии, Астраханская
государственная медицинская академия
(г. Астрахань, ул. Бакинская, 121)

E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Kantemirova Bela Ismailovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of pediatrics,
Astrakhan State Medical Academy
(Astrakhan, 121 Bakinskaya str.)

Григанов Владимир Иванович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии,
Астраханская государственная
медицинская академия
(г. Астрахань, ул. Бакинская, 121)

E-mail: agma@astranet.ru

Griganov Vladimir Ivanovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of pediatrics,
Astrakhan State Medical Academy
(Astrakhan, 121 Bakinskaya str.)

УДК 616.36:577.15

Кантемирова, Б. И.

Этнический полиморфизм изоферментов цитохрома P-450 у детей, проживающих в Астраханском регионе / Б. И. Кантемирова, В. И. Григанов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 11–19.