



Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков и его роль в биотрансформации внутривенных анестетиков

О.А. Махарин, Ю.С. Макляков, В.М. Женило

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Контактная информация: д.м.н., проф. Юрий Степанович Макляков Miv1010@yandex.ru

Несмотря на широкий арсенал средств для наркоза, существующий в настоящее время, довольно часто анестезиолог стоит перед проблемой разработки оптимальной схемы анестезиологического пособия. Оценки возрастных, социальных, эмоциональных особенностей пациента зачастую бывает недостаточно, вот почему изучение однонуклеотидных полиморфизмов и их влияния на метаболизм анестетиков, возможно, со временем позволит оптимизировать концепцию «индивидуального подхода» в анестезиологии.

Ключевые слова: фармакогенетика, внутривенная анестезия, биотрансформация, полиморфизмы, аллель, цитохромы.

Хорошо известно, что пациенты по-разному реагируют на введение одного и того же лекарственного вещества [13]. Эффективность действия лекарственных веществ зависит от многих изменяющихся параметров, таких как возраст, пол, функциональное состояние органов и систем, сопутствующей патологии, социальной принадлежности, понимания характера операции, уровня личностной и ситуационной тревожности, генетического полиморфизма. Так, пожилые больные переносят боль лучше молодых; женщины терпеливее мужчин; люди, находящиеся на более высоких ступенях социальной лестницы, переносят боль хуже тех, которые занимают более скромное положение [1].

Изучение фармакогенетических особенностей индивидуума позволяет не только выявлять предрасположенность к различным заболеваниям, но и разрабатывать индивидуальный подход в лечении конкретного пациента [2]. В литературе данный подход получил название концепции «персонализированной медицины». Данная концепция позволяет формировать новые экономически обоснованные диагностические и терапевтические модели на основе генетических маркеров, что в будущем, скорее всего, приведет к изменению инфраструктуры здравоохранения и созданию новых генераций диагностических тестов и лекарственных средств [4]. На сегодняшний день установлено, что вклад генетиче-

ских факторов в вариабельность реакций на введение различных фармакологических препаратов составляет от 20 до 95% [13, 17]. Около 90% генетических вариаций возможно в результате появления так называемых однонуклеотидных полиморфизмов. Однонуклеотидный полиморфизм (англ. Single nucleotide polymorphism — SNP) — это разница в последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида. Частота встречаемости SNP составляет 1 на 100-300 базовых пар генома человека [3]. Исходя из того, что только от 3 до 5% ДНК-последовательностей индивида кодируют продукцию белка, большинство полиморфизмов находятся вне кодируемой области. Однако полиморфизмы, находящиеся внутри кодируемой области генов, способны в значительной степени влиять на изменение третичной и четвертичной структур белка, смену полярности, приводить к ошибкам фосфорилирования и, как следствие, изменять биологические функции белка [9].

Накоплено множество примеров, показывающих, что различия ответа на лекарственную терапию обусловлены вариантами нуклеотидной последовательности генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарств, белков-переносчиков, рецепторов, взаимодействующих с лекарствами [10]. Множественный аллелизм или повышенная экспрессия генов могут приводить к повышению скорости элиминации лекарственных средств, что является причиной снижения их эффективности и приводит к необходимости повышения дозы для достижения первоначального эффекта [31]. С другой стороны, наличие дефектных

аллелей может приводить к замедлению метаболизма, в результате чего повышается вероятность развития побочных реакций и изменения межлекарственных взаимодействий.

Скорость метаболизма лекарственных средств оценивается по так называемому метаболическому клиренсу, т.е. по гипотетическому объему плазмы, очищенному от лекарственного вещества вследствие его биотрансформации, или по отношению концентрации субстрата к концентрации его метаболита в плазме крови или моче. В зависимости от активности ферментов, выделяют следующие группы пациентов:

- «Экстенсивные» метаболизаторы — пациенты, у которых клиренс лекарственного средства соответствует среднестатистическим значениям. К ним относятся гомозиготные носители «дикого» аллеля гена соответствующего фермента. Большинство членов популяции относятся к этой группе.
- «Медленные» метаболизаторы — пациенты с низким клиренсом определенных лекарственных средств. Эти пациенты являются гомозиготами (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготами (при аутосомно-доминантном типе наследования) носителями «медленного» аллеля гена соответствующего фермента. У пациентов с подобными генетическими дефектами либо вовсе отсутствует синтез фермента метаболизма, либо синтезируется дефектный фермент, в результате чего снижается или полностью исчезает ферментативная активность. У данной категории лиц лекарственный препарат значительно быстрее кумулируется, в связи с чем пациентам данной группы требуются меньшие дозы для достижения необходимого эффекта.

• «Быстрые» метаболизаторы – пациенты, у которых клиренс лекарственного вещества выше по сравнению с экстенсивными метаболизаторами. Они, как правило, гомозиготные (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготные (при аутосомно-доминантном типе наследования) носители “быстрого” аллеля гена соответствующего фермента. У данной категории пациентов отмечают невысокие или сниженные показатели отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита. Из всего вышесказанного следует вывод о том, что пациенты данной группы требуют назначения более высоких доз для достижения необходимого терапевтического эффекта [3].

В зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств, пациенты с полиморфными генами ферментов-катализаторов ЛС подразделяются на два типа распределения:

- бимодальный тип распределения – в случае выявления двух типов метаболизаторов;
- тримодальный тип распределения – в случае возникновения трех типов [6, 18].

Как известно, метаболизм большинства лекарственных средств, в том числе используемых для проведения тотальной внутривенной анестезии, происходит в печени с участием митохондриальных ферментных систем, главной из которых является система цитохромов Р-450. Цитохромы Р-450 – это семейство гемопротеидов, получившее свое название из-за специфической полосы поглощения восстановленного комплекса с оксидом углерода при длине волны 450 нМ. Впервые эти цитохромы были описаны как митохондриальные фракции клеток печени

в 1958 г. Клингенбергом [19] и одновременно Гарфинкелом [15] и в последующие несколько лет охарактеризованы Омура и Сато [28]. В настоящее время у человека идентифицировано 58 форм цитохрома Р-450. Изоферменты цитохрома Р-450, по классификации Nebert (1987), по близости аминокислотной последовательности подразделяют на семейства, а последние – на подсемейства. Семейства цитохромов Р-450 принято обозначать римскими цифрами, подсемейства – римскими цифрами и латинской буквой. В метаболизме лекарств основную роль играют цитохромы первых трех семейств [6]. Важной особенностью является высокая стереоселективность СYP по отношению к субстратам. При этом установлено, что в метаболизме лекарственных препаратов может принимать участие как один, так и несколько цитохромов [6].

«Система цитохрома Р-450 чем-то похожа на иммунную систему. Она такая же насыщенная и неспецифическая, как и система антител. Каждый субстрат может метаболизироваться многими ферментами и каждый фермент может метаболизировать многие субстраты» [5]. Средства, применяемые при проведении тотальной внутривенной анестезии, не являются исключением.

Так, в настоящее время установлено, что в метаболизме кетамин ведущую роль принимают СYP2B6, СYP3A4, СYP2C9 [33]. Под действием данных ферментов происходит превращение кетамин в норкетамин. При этом отмечено, что биотрансформация кетамин при применении его в терапевтических концентрациях в основном идет за счет СYP2B6, в то время как участие СYP2C9 и СYP3A4 носят лишь вспомогательный характер [35]. До настоящего

времени нет убедительных данных о клинически значимом влиянии аллельных вариантов на метаболизм кетамин. В то же время параллельное введение кетамин совместно с индукторами или ингибиторами цитохромов значительно изменяли его метаболизм. Общий ингибитор цитохромов (аминобензотриазол) почти полностью блокировал метаболизм кетамин в микросомах млекопитающих. Было также показано, что ингибиторы СYP3A4, СYP2A6, СYP2C19, СYP2B6, СYP2C9 уменьшали скорость N-деметилирования кетамин. Антитела к цитохромам СYP3A4, СYP2A6, СYP2C19, СYP2B6, СYP2C9 также, но в меньшей степени, уменьшают скорость N-деметилирования кетамин [24]. В другом исследовании было проведено изучение влияния ингибитора СYP2B6 тиклопедина и ингибитора СYP3A интраконазола на метаболизм пероральных форм кетамин. Установлено, что тиклопедин значительно угнетает метаболизм кетамин, и в случае необходимости, при совместном применении тиклопедина и кетамин, доза последнего должна быть уменьшена [30]. Также было установлено, что прием рифампицина увеличивает скорость метаболизма кетамин, что, возможно, связано с влиянием рифампицина на СYP3A4 или СYP2B6 [25]. Кроме того, было показано, что кетамин может ингибировать экспрессию СYP3A4 за счет снижения выхода Ca^{2+} и снижения синтеза АТФ, приводя, соответственно, к нарушению ремоделирования цитоскелета [8].

Метаболизм бензодиазепинов. Диазепам метаболизируется до темазепам (продукт гидроксилирования диазепам): $\text{RCH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{RONCHCH}_3$ при участии СYP3A4, и до N-диметилдиазепам (продукт деалкилирования диазепам):

$\text{RNHCH}_3 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{CH}_3\text{O}$ при участии СYP2C19 [3]. Помимо этого, фармакокинетика диазепам также зависит от возраста, пола, веса, заболеваний печени. Соотношение темазепам и диметилдиазепам составляет, как правило, 4:1. Исследование фармакокинетики показало, что превращение диметилдиазепам с использованием 2C19 идет путем системы Михаил-Менкеса, в то время как превращение в ферментных системах 3A4 идет нелинейным путем. Установлено, что фармакокинетика диазепам значительно зависит от полиморфизма СYP2C19. Период полувыведения диазепам у быстрых метаболизаторов СYP2C19 (гомозигот по А-аллелю) в 4 раза выше, чем у медленных метаболизаторов. У гетерозиготных по А-аллелю индивидуумов период полувыведения колеблется между этими двумя значениями [16]. У медленных метаболизаторов СYP2C19 отмечалось более частое развитие побочных эффектов при приеме трициклических антидепрессантов, в то время как изменение фармакодинамики диазепам клинически значимо не происходило ни у каких аллельных вариантов. В исследовании японских ученых было показано, что у здоровых волонтеров восстановление ментальных функций после введения 5 мг диазепам происходило одновременно, независимо от аллельных вариантов СYP2C19 [34]. В ряде исследований было показано, что ингибиторы протонной помпы замедляют метаболизм диазепам. Длительный прием омепразола (более 4-х недель) может приводить к изменению фармакодинамики диазепам в виде пролонгации седации либо замедления выхода из наркоза [26].

В отличие от диазепам, клинический ответ на мидазолам слабо ассоциируется

с генетическими факторами. Полиморфизмы CYP3A4 и CYP3A5 связывают со снижением клиренса мидазолама, однако эти ассоциации недостаточно выражены, чтобы говорить о клиническом различии в связи с существованием альтернативных путей метаболизма и экскреции. В то же время определение клиренса мидазолама (скорость его превращения в гидроксимидазолам) служит одним из маркеров активности CYP3A4. Например, под действием кетоконазола (ингибитора CYP3A4) происходит замедление превращения мидазолама в 1-гидроксимидазолам, в то время как под действием эфавиренза (индуктора CYP3A4) отмечается обратная тенденция. В отличие от других бензодиазепинов, лоразепам метаболизируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Печеночная и почечная дисфункции мало влияют на метаболизм лоразепама, в то время как при дисфункции данных органов элиминации мидазолама и диазепама замедлены [27].

До настоящего времени не установлено семейство цитохромов, которое принимает участие в метаболизме **тиопентала**.

Пропофол метаболизируется путем конъюгации с UDF-глюкуроновой кислотой при участии фосфат-глюкуронилтрансферазы и путем окисления при участии CYP2B6 и CYP2C9. Орфенадрин (селективный ингибитор CYP2B6) замедлял метаболизм пропофола в печеночных микросомах. Тем же свойством обладают и специфические антитела к CYP2B6. Антитела к другим цитохромам не влияли на скорость элиминации пропофола. Установлено, что CYP2C9 имеет слабый аффинитет к пропофолу. Было показано, что введение неспецифического ингибитора CYP2B 8-метоксозола в желудочки головного мозга крыс

способствовало пролонгированию длительности сна и приводило к увеличению концентрации пропофола в головном мозге, в то время как плазменный уровень пропофола оставался неизменным [20]. До настоящего времени остается неясным влияние полиморфизма печеночного CYP2B6 на фармакодинамику пропофола и значимое влияние на течение анестезии. SULT1A1 и NQO1 принимают участие в последующих этапах метаболизма пропофола [32]. Установлено, что пропофол угнетает активность CYP1A1, дозозависимо замедляет метаболизм местных анестетиков (лидокаина, ропивакаина), что, возможно, связано с угнетением активности CYP3A4 [29].

Наркотические анальгетики. Чувствительность к наркотическим анальгетикам может зависеть от генетически обусловленной вариабельности μ -опиатных рецепторов (кодируются геном MOR-1). При отсутствии гена MOR-1 морфин утрачивал свое значение. В некоторых работах отмечалась увеличение потребности в наркотических анальгетиках (алфентаниле) при контролируемой пациентом аналгезии у носителей альтернативной формы MOR-1, OPRM-1 [1]. Также известно, что фентанил метаболизируется при участии CYP3A4, CYP3A5. В ряде работ было показано, что носители полиморфного аллеля CYP3A4*1G нуждались в меньшей дозе наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде. Однако в доступной нам литературе мы не встретили данных о влиянии каких-либо полиморфизмов на расход наркотических анальгетиков при проведении общей анестезии.

Как видно из данных, приведенных выше, в метаболизме средств, используемых при проведении тотальной внутривенной анестезии, существен-

ную роль играют следующие изоферменты цитохрома: CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4. Остановимся на каждом из них подробнее.

CYP2B6 представляет собой белок, состоящий из 491 остатков аминокислот, с молекулярной массой 56 кДальтон. Ген CYP2B6 находится в 19-й хромосоме, локусе 19q13.2. Синтезируется, в основном, в печени. В настоящее время установлено, что CYP2B6 может метаболизировать около 8% известных лекарственных средств, включая циклофосфамид, тамоксифен, кетамин, невирамин, эфавиренз, бупропион и пропофол [12]. CYP2B6 – один из цитохромов, который участвует в инактивации ряда токсинов и канцерогенов. Этот фермент также принимает участие в метаболизме арахидоновой кислоты, 17- β -эстрадиола, тестостерона. Типичными субстратами CYP2B6 являются высоко липофильные, нейтральные или слабощелочные молекулы. Человеческий CYP2B6 регулируется посредством андростанового рецептора (CAR/NR), который, в свою очередь, при взаимодействии с лигандом может активировать экспрессию CYP2B6. Глюкокортикоидные рецепторы также играют роль в регуляции CYP2B6. Индукция CYP2B6 может частично объяснить некоторые лекарственные взаимодействия. Например, назначение карбамазепина (индуктора CYP2B6) уменьшает плазменную концентрацию бупропиона. Существуют широкие межвидовые различия в активности CYP2B6. Это объясняется генетическим полиморфизмом и влиянием индукторов и ингибиторов CYP2B6. В настоящее время описано 28 аллельных вариантов CYP2B6. Некоторые из них значимо влияют на метаболизм лекарственных средств. Индукция CYP2B6

происходит после лечения циклофосфамидом, рифампицином, блокаторами кальциевых каналов. Наиболее значимые ингибиторы CYP2B6 – клопидогрель и тиклопидин [23].

Семейство CYP3A у человека играет ведущую роль в метаболизме лекарственных средств, при этом наибольшая доля данного семейства представлена CYP3A4 и CYP3A5. Данные ферменты располагаются в печени и тонком кишечнике и участвуют как в системном метаболизме препаратов, так и при первичном прохождении препарата через печень при пероральном применении. CYP3A4 метаболизирует около 60% всех известных лекарственных средств, в том числе все современные средства для тотальной внутривенной анестезии (кетамин, мидазолам, диприван, седуксен). CYP3A4 представляет собой белок, состоящий из 502 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 57 кДальтон. Ген CYP3A4 находится в 7-й хромосоме, локусе 7q22.1. Индукция данного изофермента происходит через т.н. «прегнан-Х-рецептор» (белок из класса регуляторов транскрипции) [11]. Активность данных ферментов зависит от целого ряда факторов, таких как состояние гомеостаза, заболевания печени, курение, прием лекарства, диета, генетические мутации. В отличие от других цитохромов (CYP2D6, CYP2C19), т.н. «нулевая» аллель для CYP3A4 не установлена. В настоящее время установлено более 30 вариантов SNP-мутаций CYP3A4 [22]. Для анестезиологии представляет интерес замена аланина на фенилаланин в 305-ом локусе, приводящая к изменению каталитического центра, что, в свою очередь, приводило к снижению скорости окисления диазепама [14].

Однако, как правило, эти мутации являются гетерозиготами с дикой аллелью, в результате чего фармакодинамика лекарственных средств, метаболизируемых при участии данных ферментов, практически не изменяется в отсутствии индукторов или ингибиторов. Установлено, что люди с дефектными аллельными вариантами CYP3A4 чаще болеют раком простаты, некоторыми формами лейкоза, у них чаще наблюдается раннее половое созревание [21]. Маркерными субстратами для определения активности CYP3A4 являются: дапсон, эритромицин, нифедипин, лидокаин, тестостерон, кортизол. Индукторами CYP3A4 являются глюкокортикоиды, барбитураты и многие другие лекарственные вещества. К ингибиторам относятся макролидные антибиотики, а также грейпфрутовый и томатный соки.

Изофермент CYP2C9 представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 55 кДальтон. Ген данного фермента находится в 10-й хромосоме, локусе 10q24.1.24.3. Цитохром CYP2C9 синтезируется в клетках печени. Этот фермент участвует в биотрансформации многих НПВС, в т.ч. селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ингибиторов рецепторов ангиотензина, пероральных сахароснижающих средств и многих других. Установлена его роль в биотрансформации бензодиазепинов. Клиническое значение имеют такие аллельные варианты данного изофермента как CYP2C9*2, CYP2C9*3. Установлено, что у носителей данных аллельных вариантов замедлена скорость метаболизма лекарственных веществ, который происходит при участии CYP2C9 [3]. Ингибиторами данного цитохрома являются сульфазеназол и сульфинпи-

разон. Однако убедительных данных об изменении фармакодинамики средств, используемых при проведении тотальной внутривенной анестезии в зависимости от аллельных вариантов CYP2C9, не выявлено.

CYP2C19 – изоэнзим, обеспечивающий метаболизм ряда лекарственных средств, таких как ингибиторы протонного насоса (омепразол, лансопразол, пантопразол), антидепрессантов (имипрамин), бензодиазепинов (дiazepam, флуниотропам), пропранолола и прогестина. Генетический полиморфизм CYP2C19 в популяции подразделяется на три группы: экстенсивные, промежуточные и медленные метаболизаторы. Полиморфный аллель наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости различных аллельных вариантов отличается в различных этнических группах. Так, среди восточной популяции медленные метаболизаторы встречаются в 13-23%, в то время как среди кавказской популяции и лиц негроидной популяции встречаемость медленных метаболизаторов не превышает 5%. Клиническое значение различных генотипов CYP2C19 можно отследить на примере метаболизма протонной помпы. Так, отмечено, что у экстенсивных метаболизаторов скорость метаболизма омепразола больше в 4 раза по сравнению с медленными метаболизаторами [7]. В исследованиях было показано, что у медленных метаболизаторов снижена скорость элиминации диаземапа, однако на пробуждение пациента после анестезии это не влияло [16].

Как видно из обзора, изучение влияния SNP-полиморфизмов может представлять определенный интерес для практической анестезиологии. Более детальное изучение влияния полимор-

физмов генов детоксикации средств для общей анестезии, возможно, со временем позволит индивидуализировать концепцию мультимодальной анестезии, что, в свою очередь, позволит снизить риск анестезиологического последствия.

Список литературы

1. Волчков В.А., Игнатюк Ю.Д., Страшинов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии – М.: МЕДпресс-информ. 2006.
2. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования – М.: Межакадемическое издательство ВПК. 2004.
3. Кукуев В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств, научные основы персонализированной медицины М.: ГЕОТАР-Медиа. 2008.
4. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Мир биологии и медицины. Междисциплинарные исследования в медицине – М.: ТЕХНОСФЕРА. 2007.
5. Симон В.А. Цитохром Р-450 и взаимодействие лекарственных веществ / Материалы VII Российской конференции «Гепатология сегодня». 2002.
6. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология / под ред. акад. РАМН, проф. Кукуева В.Г. – М.: ГЕОТАР-Медиа. 2004.
7. Carlos Isaza; Julieta Henao Jose; H Isaza Martinez, Juan C. Sepulveda Arias, Leonardo Beltran. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. BMC Clin Pharmacol. 2007; 7:6.
8. Cheng J.T., Chen R.M. Mechanisms of ketamine-involved regulation of cytochrome P450 gene expression. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010. Mar; 6(3): 273-81.

9. Chorley B. N., Wang X., Campbell M. R., Pittman G.S., Noureddine M.A. Bell D.A. Discovery and verification of functional single nucleotide polymorphisms in regulatory genomic regions: current developing technologies. Mutat. Res. 2008; 659: 147-157.

10. Crettol S., Petrovic N., Murray M. Pharmacogenetics of phase 1 and phase 2 drug metabolism. Curr. Pharm. Des. 2010. 16(2); 204-16.

11. Daly A.K. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. Clin Pharmacokinet. 45(1):13-31; 2006.

12. Desta Z, Xu C., Oqburn E.T., Guo Y. Effects of the CYP2B6*6 allele on catalytic properties and inhibition of CYP 2B6 in vitro: implication for the mechanism of reduced efavirenz metabolism and other CYP 2 B6 substrates in vivo. Drug Metab Dispos. 2012. 9.

13. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. 2001.

14. Fowler S.M., Riley R.S., Pritchard M.P., Sutcliffe M.S., Friedberg T., Wolf C.R. Amino acid 305 determines catalytic center accessibility in CYP3A4. Biochemistry. 18; 39(15):4406-14. 2000.

15. Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions. Arch Biochem. Biophys. 1958. 77. 493-509.

16. Inomata S., Nagashima A., Itagaki F., Homma M., Nishimura M., Osaka Y., Okuyama K., Tanaka E., Nakamura T., Kohda Y., Naito S., Miyabe M., Toyooka H. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. Clin Pharmacol Ther. 2005 Dec;78(6):647-55.

17. **Ingelmen-Sundberg M.** The human genome project and novel aspects of cytochrome P450 research. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005. 207: 52-56.
18. **Kalow W., Tang B.K., Endrenyi T.** Hypothesis: comparisons of inter- and intra-involved variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998; 8:283-289.
19. **Klingenberg M.** Pigments of rat liver microsomes. *Arch Biochem. Biophys.*, 1958. 75. 376-386.
20. **Khokhar J.Y., Tyndale R.F.** Drug metabolism within the brain changes drug response: selective manipulation of brain CYP2B alters propofol effects. *Neuropsychopharmacology.* 2011. Feb. 36(3): 692-700.
21. **Lamba J.K., Lin Y.S., Schuetz E.G., Thummel K.E.** Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Devil Rev.* 2002. Nov 18. 54(10): 1271-94.
22. **Lee S.J., Goldstein J.A.** Functionally defective or altered CYP3A4 and CYP3A5 single nucleotide polymorphisms and their with genotyping tests. *Pharmacogenomics.* 2005. Jun; 6(4): 357-71.
23. **Mo S.L., Liu Y.H., Duan W., Wei M.Q., Kanwar J.R., Zhou S.F.** Substrate specificity, regulation, and polymorphism of human cytochrome P450 2B6. *Curr Drug Metab.* 2009. Sep; 10(7):730-53.
24. **Mossner L.D., Schmitz A., Theurillat R., Thormann W., Mevissen M.** Inhibition of cytochrome P450 enzymes involved in ketamine metabolism by use of liver microsomes and specific cytochrome P450 enzymes from horses, dogs and humans. *Am J. Vet Res.* 2011. Nov; 72(11): 1505-13.
25. **Noppers I., Olofsen E., Niesters M., Aarts L., Mooren R., Dahan A., Kharasch E., Sarton E.** Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. *Anesthesiology.* 2011. Jun; 114(6): 1435-45.
26. **Ogawa R., Echizen H.** Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* 2010. Aug; 49(8): 509-33.
27. **Okkola K.T., Ahonen S.** Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008. (182): 335-60.
28. **Omura, T., Sato, R., Cooper, D.Y., Rosenthal, O., and Estebrook, K.W.** Function of cytochrome P450 microsomes. *Fed. Pron.* 1965. 24. 1181-1189.
29. **Osaka Y., Inomata S., Tanaka E., Nakamura T., Honda K., Miyabe M., Toyooka H., Tanaka M.** Effect of propofol on ropivacaine metabolism in human liver microsomes. *J. Anesth.* 2006. 20(1):60-3.
30. **Peltonieni M.A., Saari T.I., Hagelberg N.M., Reponen P, Turpeinen M., Laine K., Neuvonen P.J., Olkkola K.T.** Exposure to oral S-ketamine is unaffected by itraconazole but greatly increased by ticlopidine. *Clin Pharmacol Ther*, 2011.
31. **Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. et al.** Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *J.A.M.A.* 2001. 286: 2270-2279.
32. **Restrepo J.G., Garcia-Martin I., Martinez C. et al.** Polimorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab.* 2009. Mar; 10(3): 236-46.
33. **Restrepo J.G., Martinez C., Garcia-Agurdez A. et al.** Cytochrome P450 CYP2B6 genotypes and haplotypes in a colombian population: identification of novel variant CYP2B6 alleles. *Pharmacogenet Genomics* 2011. 21. 773-8.
34. **Sugimoto M., Futura T., Nakamura A., Shirai N., Ikuma M., Misaka S., Uchida S., Watanabe H., Ohashi K., Ishizaki T.,**

Hishida A. Maintenance time of sedative effects after an intravenous infusion of diazepam: a guide for endoscopy using diazepam. *World J. Gastroenterol.* 2008. Sep 7;14(33): 5197-203.

35. **Yanagihara Y., Kariga S., Ohtani M., Uchino K., Aogama T., Yamamura Y.** Involvement of CYP2B6 in n-demethylation of ketamine in human liver microsomes. 2008.

Polymorphism genes of the system xenobiotics detoxication and its role in biotransformation of intravenous anaesthetics

O.A. Maharin, Y.S. Maklyakov, V.M. Genilo

Despite of wide arsenal of drugs for narcosis, existing now, quite often the anaesthesiologist is faced with the problem of optimum diagram of anaesthesia. Evaluation age, social, emotional characteristics of patient is often not enough. That is why studying SNP-polymorphisms and their influence on a metabolism of anaesthetics, probably will allow to optimize the concept of «individual approach» in anaesthesiology.

A substantial part of the individual variability of person response to drugs is related with single nucleotides polymorphisms. Drugs that are used in general anesthesia undergo polymorphic metabolism. Among these, CYP2B6, CYP3A4 and CYP2C9 play a relevant role in the metabolism of ketamine. The enzymes involved in the metabolism of thiopental are still unknown. Propofol is metabolized mainly by glucuronidation by uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGTs) and by hydroxylation by CYP2B6 and CYP2C enzymes. The enzymes SULT1A1 and NQO1 participate in later steps in propofol metabolism. CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C19 play significant role in later steps in propofol metabolism. CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C19 play significant role in the metabolism of benzodiazepines. The present review analyses the importance of enzymes in the metabolism of anaesthetics.

Key words: pharmacogenetics, intravenous anaesthesia, biotransformation, polymorphisms, allele, cytochromes.