

tential anticariogenic biocide drugs. *Odes'kyi Medychnyy Zhurnal* 2011; 6: 11-13.

11. Myshlyayeva L.V., Krasnoshekov V.V. Analytical chemistry of silicon. Moscow, Nauka, 1972. 212 p.

12. Finney W.F., Wilson E., Calender A., Morris M.D., Beck L.W. Re-examination of hexafluorosilicate hydrolysis by ^{19}F NMR and pH measurement. *Environ. Sci. Technol.* 2006; 40(8): 2572-2577.

13. Urbansky E.T. Fate of fluorosilicate drinking water additives. *Chem. Rev.* 2002; 102(8): 2837-2854.

14. Gordon A.J., Ford R.A. The Chemist's Companion, Moscow, Mir, 1976. 541 p.

Поступила 19.12.2012

УДК 575.24/.25(477)

Н. М. Левкович¹, Н. Г. Горovenko^{1, 2}

ЧАСТОТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ АЛЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ *2 І *3 ГЕНА CYP2C9 У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

¹ ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна,

² Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 575.24/.25(477)

Н. Н. Левкович¹, Н. Г. Горovenko^{1, 2}

ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕНИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ *2 И *3 ГЕНА CYP2C9 У НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

¹ ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина,

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

На основе молекулярно-генетического обследования 918 человек определена распространенность аллельных вариантов *2 (C430T) и *3 (A1075C) гена CYP2C9 у жителей Украины. Доказано отсутствие различий в распределении аллельных вариантов *2 и *3 гена CYP2C9 среди жителей Украины у лиц разной половой принадлежности и в разных возрастных группах. Выявлено статистически достоверную разницу для генотипа *2*2 (T430T) гена CYP2C9 при сопоставлении теоретически ожидаемых частот генотипов по аллельному варианту *2 гена CYP2C9 с фактически полученными. Проведена сравнительная оценка частоты исследуемых генотипов у жителей Украины и в других этнических группах.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, CYP2C9, генотип, аллель.

UDC 575.24/.25(477)

N. M. Levkovich¹, N. G. Gorovenko^{1, 2}

ALLELE FREQUENCY DISTRIBUTION OF CYP2C9 GENE IN UKRAINIAN POPULATION

¹ SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine,

² P. L. Shupik National Medical Academy of Post-graduate Education, Kiev, Ukraine

Introduction. The frequency of functionally relevant alleles and polymorphisms of genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes has wide ethnic variation. Pharmacogenetic studies of the frequency of genotypes and allelic variants *2 (C430T) and *3 (A1075C) of CYP2C9 gene were not conducted in Ukraine.

Materials and methods. Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism were used to determine the genotypes of CYP2C9 in 918 healthy men and women of Ukrainian origin.

Results and discussion. On the basis of the molecular-genetic examination it was defined the distribution of allelic variants *2 (C430T) and *3 (A1075C) of CYP2C9 gene in the population of Ukraine. There were no significant difference in the distribution of alleles *2 and *3 of CYP2C9 gene among the Ukrainians of varying gender and different age groups. There was detect a statistically significant difference for genotype *2*2 (T430T) of CYP2C9 gene in the comparison of the theoretically expected genotype frequencies with the receipt. It was conducted a comparative assessment of the CYP2C9 allele frequency in Ukrainian people and the other ethnic groups.

Conclusion. Assessment of the distribution of CYP2C9 alleles, important xenobiotic metabolizing enzymes among the Ukrainian population shows similarities to other Caucasians. Examination of the frequencies of this gene, suggest the feasibility of their research before prescribing pharmacotherapy.

Key words: gene, polymorphism, CYP2C9, genotype, allele.

На сучасному етапі бурхливого розвитку в медицині набуває новий напрям — фармакогеноміка, основним завданням якої є використання молекулярно-генетичного тестування

пацієнтів для розробки індивідуальних схем лікування та профілактики захворювань [1]. Ефект фармакологічного препарату залежить від його всмоктування, розподілу по тканинах

і клітинах, взаємодії з клітинними органелами, метаболізму та детоксикації. Усі фармакокінетичні перетворення здійснюються за участі білкових молекул, що можуть суттєво від-



різняються у різних індивідів. Приблизно чверть генних продуктів у геномі людини поліморфні, тому зрозуміло, що на певних етапах фармакодинамічних перетворень препарату поліморфні системи ферментів, рецепторів тощо можуть зумовлювати різні реакції пацієнтів на лікарські препарати. У кожній групі ферментів, що беруть участь у детоксикації ксенобіотиків, виявлено ізоформи, функція яких має певні особливості, порівняно з продуктами нормальних алелів, через наявність мутацій у генах, що їх кодують.

Гени цитохромів P450 (CYP) кодують мембранозв'язані, гемвмісні ферменти, які каталізують окиснення різних лікарських засобів (ЛЗ) і ендогенних субстратів, таких як вітамін D, стероїди чи жирні кислоти, включаючи арахідонову кислоту. Ензими субродини 2С цитохромів P450, а саме CYP2C9, які продукуються в печінці, відповідають за 50 % епоксигеназної активності печінки людини і метаболізують широкий спектр клінічно важливих ЛЗ, у тому числі нестероїдних протизапальних препаратів, антидепресантів, деяких антибіотиків і гормонів, непрямих антикоагулянтів тощо, та канцерогенного компонента тютюнового диму бензапірену. Крім того, CYP2C9 може брати участь у регуляції судинного тону.

Активність ферменту CYP2C9 може зумовлювати підвищену чутливість пацієнтів до терапії непрямыми антикоагулянтами (НАКГ), зокрема варфарином. Цей фермент відповідає за метаболізм (гідроксилування) в печінці S-форми варфарину, найбільш активної з двох форм, що входять до складу даного ЛЗ. Саме активність CYP2C9 визначає швидкість біотрансформації НАКГ. Зміни активності CYP2C9 під дією, насамперед, структури гена можуть призводити до клінічно значущих змін концентрації препа-

ратів, у тому числі до зміни антикоагулянтного ефекту.

Ген CYP2C9 (OMIM *601130) локалізований на хромосомі 10q24 і складається з 50 462 пар основ, має 9 екзонів і кодує протеїн (ензим) CYP2C9, що має 490 амінокислотних залишків. Результатом одонуклеотидного поліморфізму (SNP — Single Nucleotide Polymorphism) в гені є заміни амінокислот у молекулі білка, що кодується, які відрізняються лише на декілька залишків у ділянці кодування. Такі зміни нуклеотидної послідовності гена CYP2C9 впливають як на активність, так і на субстратну специфічність ферменту CYP2C9. Комітет з номенклатури алелів — Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee — визначає 42 алеля гена CYP2C9 (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm>).

Сьогодні відомо три алельні варіанти, які є значущими для білого населення: CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3. Алель CYP2C9*1 — алель «дикого типу» і кодує нормальний протеїн, алель CYP2C9*2 містить заміну С430Т, що призводить до заміни аргініну на цистеїн у положенні 144-ї амінокислотної послідовності (R144C, rs1799853). Алель CYP2C9*3 визначається нуклеотидною заміною А1075С, що призводить до заміни лейцину на ізолейцин у положенні 359-ї амінокислотної послідовності (I359L, rs1057910). Обидва варіанти асоційовані з вірогідним зниженням ферментативної активності [2; 3], а особи, що мають ці варіанти, визнано «повільними» метаболізаторами (poor metabolizers — PM).

Алельні варіанти CYP2C9*2 і CYP2C9*3 присутні в основних представників різних расових груп, але з різною частотою. Є також декілька алелів CYP2C9, що рідко трапляються і мають різні частоти в різних етнічних групах населення (CYP2C9*5, *6 і *11), а деякі алелі переважно виявляються

лише в певних расових групах. Так, частота генетичних варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 вища у представників білого населення порівняно з афроамериканцями й азіатами, у яких вона дуже низька. Поодинокі дослідження свідчать, що розповсюдженість цих алелів у російській популяції схожа з такою в європеїдів у цілому [4].

Найбільша кількість досліджень присвячується впливу носійства алельних варіантів гена CYP2C9 (CYP2C9*2 і CYP2C9*3) на фармакокінетику, антикоагулянтний ефект, розвиток кровотеч і особливостям режиму дозування НАКГ. У носіїв алельних варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 (осіб з генотипами CYP2C9*1*2, CYP2C9*1*3, CYP2C9*2*2, CYP2C9*2*3, CYP2C9*3*3) відмічається зниження активності CYP2C9, що призводить до зниження кліренсу НАКГ. Це має такі клінічні наслідки: у носіїв алельних варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 частіше розвиваються кровотечі, епізоди надмірної гіпокоагуляції (підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) більше 3), крім того, цій категорії пацієнтів частіше підбираються низькі дози НАКГ (менше 5 мг/добу), що продемонстровано різними дослідженнями [5].

Мета-аналіз результатів японських дослідників [6] показав, що пацієнти — носії алельних варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 — потребують більш довготривалої процедури підбору доз НАКГ, а також можуть демонструвати раптове підвищення рівня МНВ, як у періоді підбору дози на етапі «індукції», так і при довготривалій терапії [7]. Ці численні дослідження дають підстави використовувати вивчення наявності алельних варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 в індивіда для оцінки ризику розвитку у нього кровотеч при застосуванні НАКГ.

Сьогодні зниження ризику ускладнень при застосуванні



персоналізованого підходу до дозування НАКГ на основі фармакогенетичного тестування є доведеним. Так, результати проведеного S. Sanderson et al. мета-аналізу 9 широкомасштабних досліджень (2775 пацієнтів) демонструють зниження ризику кровотеч у хворих, яким підбирали дозу НАКГ на основі фармакогенетичного тестування за *CYP2C9*, порівняно з хворими, яким доза НАКГ підбиралася традиційно [8].

Управління з контролю лікарських засобів і продуктів харчування США (US Food and Drug Administration (FDA)) 16 серпня 2007 р. заявило про затвердження змін до інструкції з медичного застосування варфарину (COUMADIN (Warfarin sodium)), де з'явилася інформація щодо підтвердженого суттєвого впливу генетичного популяційного поліморфізму генів *CYP2C9* і *VKORC1* (ген, що кодує субодиницю 1 вітаміну-К-епоксид-редуктази — молекулу-мішень варфарину) на терапевтичний ефект препарату. Внесені зміни вказують на існуючу сьогодні можливість використання спеціалістами генетичних тестів з метою підбору оптимального дозування при призначенні лікування варфарином. Попереднє визначення генотипу, крім оптимізації режиму дозування, також дозволяє істотно знизити ризик можливих серйозних геморагічних ускладнень.

Частота розповсюдження алельних варіантів гена *CYP2C9* в Україні не досліджувалася.

Метою нашого дослідження було визначення частоти розповсюдження алельних варіантів

*2 і *3 гена *CYP2C9* у населення України.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження було залучено не споріднених між собою жителів України обох статей віком від 0 до 98 років (середній вік — $(47,92 \pm 0,64)$ року), що не мали органічних захворювань внутрішніх органів ($n=918$). Усіх досліджуваних осіб було розподілено за віком на групи: до 25 років, 25–40 років, 41–65 років і старше 65 років. Дослідження було дозволено комітетом з етики ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України».

Для визначення алельних варіантів *2 і *3 гена *CYP2C9* ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові комерційним набором «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування за *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3* проводили методом алель-специфічного 5'-нуклеазного аналізу на приладі Applied Biosystems 2700 (Applied Biosystems, Великобританія). Праймери для відповідних локусів указані в табл. 1.

Продукти ампліфікації розділяли електрофоретично в 2,5 % агарозному гелі, що містить етидію бромід. Візуалізація ампліфікованих фрагментів проводилася в ультрафіолетовому опроміненні за допомогою системи відеозчитування ViTran.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували пакет прикладних програм Statistica 6.0 фірми StatSoft Inc. (США) і MS Excel. Оцінку відповідності розподілення

генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді — Вайнберга у вибірці та порівнянні з частотами алелів і генотипів різних груп, проводили за допомогою критерія χ^2 . За умови, коли обсяг вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій χ^2 із вірогідною поправкою Йетса. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження охарактеризовано розподіл частот алелів і генотипів гена *CYP2C9* у населення України.

При генотипуванні за алельним варіантом *2 гена *CYP2C9* нами було отримано такі частоти генотипів: *CYP2C9*1*1* (С430С) — 84,86 %, *CYP2C9*1*2* (С430Т) — 11,98 %, *CYP2C9*2*2* (Т430Т) — 1,96 %.

Для алельного варіанта *3 гена *CYP2C9* частоти генотипів були такими: *CYP2C9*1*1* (А1075А) — 85,51 %, *CYP2C9*1*3* (А1075С) — 14,05 %, *CYP2C9*3*3* (С1075С) — 0,44 %.

Як компаундні гетерозиготи були ідентифіковані 11 (1,2 %) обстежених, вони мали генотип *CYP2C9*2*3* (С430Т/А1075С).

Алельні варіанти *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3* кодують ферменти з рівнем активності, що становить 10–40 і 5–15 % від активності ферменту, кодованого варіантом «дикого типу» *CYP2C9*1* відповідно. Функціональна значущість *CYP2C9*3* більша, ніж у *CYP2C9*2*, тому що носійство даного алеля проявляється найбільшим зниженням активності ферменту *in vitro*, тимчасом як алель

Таблиця 1

Праймери для ідентифікації поліморфних маркерів

Локус (маркер)	Послідовність праймерів	Розмір продуктів
<i>CYP2C9*2</i> R144C	Wild-type reverse 5-CGGGCTTCCTCTTGAGCACG-3 mutant reverse 5-ACAAGGCAGTTTGCTTCCTCTTGAATACA-3 common forward 5-CAATGGAAAGAAATGGAAGGAGGT-3	105 п. н. +114 п. н.
<i>CYP2C9*3</i> I359L	Wild-type forward 5-TGCACGAGGTCC AGAGTTACA-3 mutant forward 5-ATGCTGTGGAAAACGAGGTCCAGAGAAACC-3 common reverse 5-AATGATACTATGCATTTGGACTTTCGA-3	159 п. н. +168 п. н.



**Сумарна частота генотипів гена CYP2C9
у населення України та представників інших етнічних груп**

Популяція	n	Частота генотипу CYP2C9, %					
		*1*1	*1*2	*1*3	*2*2	*2*3	*3*3
Європейці							
Українці (наше дослідження)	918	71,57	11,98	12,85	1,96	1,2	0,44
Росіяни [9]	290	67,93	18,28	11,38	0,69	1,38	0,34
Британці [10]	100	62	19	15	3	0	1
Італійці [11]	157	65	15,3	14	2,5	1,9	1,3
Іспанці [12]	102	57,8	19,6	13,7	3,9	3,9	1
Шведи [13]	430	66,7	18,6	11,6	0,5	1,9	0,7
Американці							
Білі американці [14]	325	60,3	22,8	12,6	2,8	1,6	0
Афроамериканці [15]	120	89,2	5	2,5	0	0	0
Канадські індіанці [4]	114	82,5	6,1	11,4	0	0	0
Мексиканці [16]	98	74	15	10	0	1	0
Азіати							
Китайці [17]	330	93,33	0	6,67	0	0	0
Японці [18]	218	95,9	0	4,1	0	0	0
Корейці [19]	574	97,7	0	2,3	0	0	0
Тайці [20]	98	91,8	0	8,2	0	0	0
Інші							
Турки [21]	499	61,72	18,04	17,23	1	1,1	0,8
Єгиптяни [22]	247	66,4	19	11,7	2,4	0	0,4
Іранці [23]	160	64,4	17,5	13,7	2,5	0	1,9

Примітка. n — кількість досліджень.

CYP2C9*2 кодує фермент із проміжним рівнем активності, порівняно з CYP2C9*1.

Деякі субстрати CYP2C9 мають вузький терапевтичний індекс (варфарин, аценокумарол, гліпозид, фенітоїн), і тому «повільні» метаболізатори можуть стикатися з серйозними небажаними наслідками прийому препарату, такими як кровотечі, що описано для варфарину. І навпаки, «повільні» метаболізатори можуть давати небажані відповіді на прийом медикаментів, що пов'язані з уведенням попередників ЛЗ, які потребують CYP2C9-опосередкованої біоактивації для отримання ефектів таких препаратів, як лозартан чи циклофосфамід [8].

Визначено, що статистично вірогідних відмінностей за розподілом частот генотипів між особами чоловічої і жіночої статі та між групами осіб різних вікових груп не виявлено.

Наступним етапом було проведення порівняльної оцінки отриманих частот генотипів гена CYP2C9 у населення України та в інших етнічних групах, досліджених іншими авторами (табл. 2). Для даного аналізу частоти генотипів за алельними варіантами *2 і *3 було перераховано для винесення в окрему групу осіб, що мають генотип «дикий тип» (CYP2C9*1*1 (C430C/A1075A)) за обома алельними варіантами гена CYP2C9.

Як видно з табл. 2, лише 60–70 % представників білого населення має генотип, який відповідає за нормальний рівень активності ферменту, а у решти 30 % спостерігається генетично детерміноване загальмування активності ферменту. Для афроамериканців і азіатів ці цифри набагато вищі (90–98 %). Ці дані свідчать про різницю між частотами для різних популяцій і вказують на необхідність досліджень генотипу для кожної популяції.

Виходячи з проаналізованих частот алелів, за законом Харді — Вайнберга було під-

раховано теоретичну кількість генотипів для населення України за алельними варіантами *2 і *3 гена CYP2C9. Структура населення за алельними варіантами *2 і *3 відповідає співвідношенню Харді — Вайнберга. Частота алелів C430 (*1) і 430T (*2) становила $P_C = 0,9145$ та $P_T = 0,0855$ відповідно (табл. 3).

При зіставленні теоретично очікуваних частот генотипів за алельним варіантом *2 гена CYP2C9 з фактично одержани-

ми було виявлено статистично вірогідну різницю для генотипу CYP2C9*2*2 (T430T) гена CYP2C9 ($\chi^2 = 4,06$; $p = 0,02$). Таким чином, питома вага гомозигот CYP2C9*2*2 (T430T) у 2,6 рази вища теоретично очікуваної при рівновазі.

Частота алелів A1075 (*1) і 1075C (*3) становила $P_A = 0,9254$ та $P_C = 0,0746$. Фактичний розподіл генотипів статистично значущо не відрізняється від теоретично очікуваного при рівновазі.

Таблиця 3

**Розподілення генотипів за алельним варіантом *2
гена CYP2C9 у групі дослідження, n (%)**

Розподілення	*1*1 (C430C)	*1*2 (C430T)	*2*2 (T430T)
Фактичне	779 (84,86)	121 (13,18)	18 (1,96)
Теоретичне	769 (83,66)	143 (15,58)	7 (0,76)
Критерій розходження, χ^2	0,5	2,14	4,06 ($p = 0,02$)

Примітка. * — критерій χ^2 використаний для оцінки відповідності фактичного розподілення генотипів теоретичному при рівновазі Харді — Вайнберга.



Висновки

Одержані нами дані про частоту поліморфних варіантів гена *CYP2C9* (алельні варіанти *CYP2C9*2* (C430T) і *CYP2C9*3* (A1075C)) можуть бути використані для пошуку й аналізу асоціації певних варіантів з розвитком деяких захворювань, для прогнозування ризику розвитку кровотеч при застосуванні непрямих антикоагулянтів, які широко застосовуються у клініці внутрішніх хвороб. Виявлення зазначених поліморфізмів дозволить визначати початкову індивідуальну дозу варфарину, яка є безпечною для застосування, при збереженні високої ефективності для профілактики тромбозів і тромбоемболій. Даний тест необхідно проводити всім хворим з високим ризиком розвитку тромбозів і тромбоемболій (пацієнти з постійною формою фібриляції передсердь, хворі після протезування клапанів серця та судин і т. д.), що потребують довготривалого прийому НАКГ. Аналогічний підхід слід також застосовувати при використанні пероральних гіпоглікемічних засобів, які метаболізуються ферментом *CYP2C9*, у хворих на цукровий діабет 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Evans W. E. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects / W. E. Evans, H. L. McLeod // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 6, N 348. — P. 538–546.
2. *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* Alleles Confer Lower Risk for Myocardial Infarction / M. Funk, G. Endler, R. Freitag [et al.] // *Clinical Chemistry.* — 2004. — Vol. 50, N 12. — P. 2395–2398.
3. Goldstein J. A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human *CYP2C* subfamily / J. A. Goldstein // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 52 (4). — P. 349–355.
4. Аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена цитохрома *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О. В. Сироткина, А. С. Улитина, А. Е. Тараскина [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* — 2004. — № 6. — С. 24–31.

5. Сычев Д. А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми лекарственными средствами (фармакокинетические, клинические и этнические аспекты) : автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.

6. Yin T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of *CYP2C9* and *VKORC1* — Rationale and perspectives / T. Yin, T. Miyata // *Thromb. Res.* — 2006. — Vol. 102, N 4. — P. 1345–1349.

7. Frequency of *CYP2C9* polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort / M. Moridani, L. Fu, R. Selby [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2006. — Vol. 39, N 6. — P. 606–612.

8. Bioactivation of cyclophosphamide: the role of polymorphic *CYP2C* enzymes / L. Griskevicius, U. Yasar, M. Sandberg [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 59 (2). — P. 103–109.

9. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP1A1*, *NAT2* and of P-glycoprotein in a Russian population / E. Gaikovitch, I. Cascorbi, P. Mrozkiewicz [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 59 (4). — P. 303–312.

10. Genetic analysis of the human cytochrome P-450 *CYP2C9* locus / M. J. Stubbins, L. W. Harries, G. Smith [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 1996. — Vol. 6 (5). — P. 429–439.

11. Genetic polymorphism of Cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population / M. G. Scordo, E. Akiillu, U. Yasar [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* — 2001. — Vol. 52 (4). — P. 447–450.

12. *CYP2C9* genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers / P. Dorado, R. Berecz, M. J. Norbeto [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology.* — 2003. — Vol. 59 (3). — P. 221–225.

13. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the *CYP2C9* genotype / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 71 (1). — P. 89–98.

14. Cytochrome P-450 2C9 (*CYP2C9*) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations / A. Gaidigk, W. L. Casley, R. F. Tyndale [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 79. — P. 841–847.

15. Identification and functional characterization of a new *CYP2C9* variant (*CYP2C9*5*) expressed among African Americans / L. J. Dickmann, A. E. Rettie, M. B. Kneller [et al.] // *Mol. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 60 (2). — P. 382–387.

16. Lower frequency of *CYP2C9*2* in Mexican-Americans compared to Spaniards / A. Llerena, P. Dorado, F. O'Kiran [et al.] // *The Pharmacogenomics Journal.* — 2004. — Vol. 4. — P. 403–406.

17. Malaysian Indians are genetically similar to Caucasians: *CYP2C9* polymorphism / Z. Zainuddin, L. K. Teh, A. W. M. Suhaimi, R. Ismail // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* — 2006. — Vol. 31 (6). — P. 187–191.

18. Nasu K. Genetic analysis of *CYP2C9* polymorphism in a Japanese population / K. Nasu, T. Kubota, T. Ishizaki // *Pharmacogenetics.* — 1997. — Vol. 7. — P. 405–409.

19. Frequency of Cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population / Y. R. Yoon, J. H. Shon, M. K. Kim [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* — 2001. — Vol. 51 (3). — P. 277–280.

20. The role of the *CYP2C9*-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism / T. H. Sullivan-Klose, B. I. Ghanayem, D. A. Bell [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 1996. — Vol. 6 (4). — P. 341–349.

21. Frequency of Cytochrome P450 *CYP2C9* variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin / A. S. Aynacioglu, J. Brockmoller, S. Bauer [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* — 1999. — Vol. 48 (3). — P. 409–415.

22. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P-450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2E1*) and dihydropyrimidine dehydrogenase (*DPYD*) in the Egyptian population / S. I. Hamdy, M. Hiratsuka, K. Narahara [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 53. — P. 596–603.

23. Allele frequency of *CYP2C9* gene polymorphisms in Iran / F. Peyvandi, M. Spreafico, M. Karimi [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 88 (5). — P. 874–875.

REFERENCES

1. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 6 (348): 538-546.
2. Funk M., Endler G., Freitag R., Wojta J., Huber K., Mannhalter C., Sunder-Plassmann R. *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* Alleles Confer Lower Risk for Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry* 2004; 50 (12): 2395-2398.
3. Goldstein J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human *CYP2C* subfamily. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52 (4): 349-355.
4. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.Ye. et al. *CYP2C9*2* and



CYP2C9*3 allele variants of CYP2C9 cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy. *Ross. Kardiol. Zhurnal* 2004; 6: 47-50.

5. Sychev D.A. The value of pharmacogenetic studies of the biotransformation and carriers to optimize pharmacotherapy of cardiovascular drugs (pharmacokinetic, clinical, and ethnic aspects). *Avtoref. ...diss. doct. med. nauk*. Moskva, 2006.

6. Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives. *Thromb Res.* 2006; 102 (4): 1345-1349.

7. Moridani M., Fu L., Selby R. et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. *Clin. Biochem.* 2006; 39 (6): 606-612.

8. Griskevicius L., Yasar U., Sandberg M. et al. Bioactivation of cyclophosphamide: the role of polymorphic CYP2C enzymes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (2): 103-109.

9. Gaikovitch E., Cascorbi I., Mrozikiewicz P. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (4): 303-312.

10. Stubbins M.J., Harries L.W., Smith G., Tarbit M.H., Wolf C.R. Genetic analysis of the human cytochrome P-450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996; 6 (5): 429-439.

11. Scordo M.G., Aklilu E., Yasar U., Dahl M.L., Spina E., Sundberg M.I. Genetic polymorphism of Cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 52 (4): 447-450.

12. Dorado P., Berecz R., Norbeto M.J., Yasar U., Dahl M.L., Llerena A. CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 59 (3): 221-225.

13. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., Dorado P., Llerena A. et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71 (1): 89-98.

14. Gaedigk A., Casley W.L., Tynedale R.F., Sellers E.M., Jurima-Romet M., Leeder J.S. Cytochrome P-4502C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 79 (10): 841-847.

15. Dickmann L.J., Rettie A.E., Kneller M.B., Kim R.B., Wood A.J., Stein C.M. et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol. Pharmacol.* 2001; 60 (2): 382-387.

16. Llerena A., Dorado P., O'Kirwan F., Jepson R., Licinio J., Wong M.-L. Lower frequency of CYP2C9*2 in Mexican-Americans compared to Spaniards. *The Pharmacogenomics Journal.* 2004; 4 (6): 403-406.

17. Zainuddin Z., Teh L.K., Suhaimi A.W.M., Ismail R. Malaysian Indians are genetically similar to Caucasians: CYP2C9 polymorphism. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006; 31 (6): 187-191.

18. Nasu K., Kubota T., Ishizaki T. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1997; 7 (5): 405-409.

19. Yoon Y.R., Shon J.H., Kim M.K. et al. Frequency of Cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 51 (3): 277-280.

20. Sullivan-Klose T.H., Ghanayem B.I., Bell D.A. et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 1996; 6 (4): 341-349.

21. Aynacioglu A.S., Brockmoller J., Bauer S. et al. Frequency of Cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 48 (3): 409-415.

22. Hamdy S.I., Hiratsuka M., Nawahara K. et al. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P-450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) in the Egyptian population. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53 (6): 596-603.

23. Peyvandi F., Spreafico M., Karimi M. et al. Allele frequency of CYP2C9 gene polymorphisms in Iran. *Thromb. Haemost.* 2002; 88 (5): 874-875.

Надійшла 4.02.2013

УДК 615.12(477.74):711.582.004.122

Л. М. Унгурян

МОНІТОРИНГ СПОЖИВЧИХ УПОДОБАНЬ ЩОДО АПТЕК У МАСШТАБАХ ОКРЕМОГО МІКРОРАЙОНУ ОДЕСИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.12(477.74):711.582.004.122

Л. М. Унгурян

МОНИТОРИНГ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К АПТЕКАМ В МАСШТАБАХ ОТДЕЛЬНОГО МИКРОРАЙОНА ОДЕССЫ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Проведен ряд исследований, результаты которых отражали поведенческие характеристики посетителей аптек. Эти исследования, с одной стороны, изучали мнение рядового гражданина государства или отдельного мегаполиса, с другой — были упрощенным социологическим изучением незначительной части жителей мегаполиса и города областного подчинения.

На основании результатов анкетного опроса 439 посетителей аптек отдельного микрорайона Одессы установлены особенности потребительских предпочтений, которые будут использованы для разработки в дальнейшем исследований организационных правил работы аптек.

Ключевые слова: аптека, посетители аптек, потребительские предпочтения, микрорайон мегаполиса.

