



УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн

РІВЕНЬ РИФАМПІЦИНУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РІЗНИМ ГЕНОТИПОМ ЦИТОХРОМУ 2C19

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн

УРОВЕНЬ РИФАМПИЦИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РАЗНЫМ ГЕНОТИПОМ ЦИТОХРОМА 2C19

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью данной работы было исследование концентрации рифампицина у больных туберкулезом с учетом генотипа цитохрома (CYP) 2C19, который может принимать участие в метаболизме рифампицина.

Через сутки после приема препарата умеренные метаболизаторы (*1/*2) на 50 % чаще показывали субэффективную концентрацию рифампицина, чем быстрые метаболизаторы (*1/*1) (58,1 против 88,9 %; $p=0,033$). Также среди больных туберкулезом с генотипом CYP2C19*1/*1 в 1,5 раза чаще встречался быстрый/умеренный тип биотрансформации изониазида, чем у индивидов с генотипом CYP2C19*1/*2. У носителей генотипа CYP2C19*1/*1 быстрый/умеренный тип биотрансформации ассоциировался с большей частотой развития субэффективной концентрации рифампицина, чем медленный тип биотрансформации.

Ключевые слова: CYP2C19, рифампицин, изониазид.

UDC [615+577.21]:616-002.5:615.28

P. B. Antonenko, V. Y. Kresyun

THE LEVEL OF RIFAMPICIN IN BLOOD OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS WITH DIFFERENT CYTOCHROME 2C19 GENOTYPE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

One of the reasons for tuberculosis treatment failure is a low concentration of antituberculosis agents, including rifampicin in the patient's organism. However, the researches dedicated to rifampicin concentration in TB-patients, are almost absent in Ukraine. That's why the aim of the present work was an investigation of rifampicin concentration in TB-patients with consideration of genotype of cytochrome (CYP) 2C19 that can participate in rifampicin metabolism.

Materials and Methods. The CYP450 2C19 genotype was detected with the help of polymerase chain reaction (PCR) and endonuclease analysis. Rifampicin and isoniazid concentration were detected in venous blood 2, 4, 6 and 24 hrs after ingestion of standard doses with spectrophotometer. It has been calculated $T_{1/2}$ (half-life) for isoniazid according to which the patients were divided into two groups — with rapid/intermediate biotransformation of isoniazid (R/IA) and with slow biotransformation (SA). The blood samples were obtained from patients with new cases of pulmonary TB from Odessa regional antituberculous dispensary in 2012.

Results. Among 80 TB-patients according to CYP2C19 genotype 77.5% individuals belong to rapid metabolizers (*1/*1), others — 22.5% — to intermediate metabolizers (*1/*2). One day after rifampicin intake the intermediate metabolizers exhibited under-effective rifampicin concentration 1.5 times as much frequently than rapid metabolizers (58.1% versus 88.9%; $p=0.033$). Also in TB-patients with CYP2C19*1/*1 genotype one can see 1.5 times as much often rapid/intermediate type of isoniazid biotransformation than among individuals with CYP2C19*1/*2 genotype. In carriers of CYP2C19*1/*1 genotype the rapid/intermediate type of isoniazid has been associated with more numbers of under-effective rifampicin concentration than in slow biotransformation.

Key words: CYP2C19, rifampicin, isoniazid.

Вступ

Туберкульоз, або «біла чума», залишається основною причиною смертності серед інфекційних захворювань в Ук-

раїні. У 2011 р. захворюваність на всі форми активного туберкульозу в Україні становила 67,2 на 100 тис. населення. За цим показником Україна належить до країн з високою захво-

рюваністю на туберкульоз [1]. Частота первинної хіміорезистентності становить від 7 до 25 % хворих у різних регіонах, при цьому ВООЗ вважає за критичний показник понад 5 %.



Одноєю з причин недостатньої ефективності хіміотерапії може бути субтерапевтична концентрація протитуберкульозних препаратів в організмі хворого. Водночас в Україні майже відсутні дані щодо концентрації найбільш ефективного протитуберкульозного антибіотика рифампіцину у хворих під час проведення хіміотерапії. Зважаючи на те, що рифампіцин є потужним індуктором ферментів цитохромів (СYP), у тому числі СYP2С19, можна припустити, що він є субстратом для СYP2С19 і його поліморфізм може впливати на вміст рифампіцину [2].

Метою даної роботи було дослідження концентрації рифампіцину у хворих на туберкульоз з урахуванням генотипу СYP2С19.

Матеріали та методи дослідження

Зразки крові були отримані від 80 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовано, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 р., з яких 37 (46,3 %) жінок, решта 43 (53,7 %) — чоловіків. Вік хворих становив від 18 до 73 років (середній вік — 35,9 року). ДНК-матеріал був екстрагований з крові хворих із використанням набору ДНК-сорбБ (АмпліСенс, Російська Федерація), генотип СYP450 2С19 — за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та ендонуклеазного аналізу за методом J. A. Goldstein, J. Blaisdell (2004) [3]. Для ПЛР-ампліфікації СYP2С19*2 і СYP2С19*3 використовували дві пари відповідних специфічних праймерів. ПЛР-продукти СYP2С19*2 і СYP2С19*3 були піддані рестрикції за допомогою ферментів (рестриктаз) *SmaI* і *BanHI* відповідно. Усі хворі на туберкульоз отримували рифампіцин та ізоніазид усередину з розрахунку 8–12 і 4–6 мг/кг маси (загалом 450–600 і 300–400 мг) відповідно на добу згідно з наказом МОЗ України № 384 від 9.06.2006 р. [4]. Венозну кров у хворих на тубер-

кульоз брали через 2, 4, 6 і 24 год після прийому рифампіцину й ізоніазиду. Вміст рифампіцину визначали за В. Т. Чубаряном [5]. Метод базується на екстракції рифампіцину з крові за допомогою хлороформу і КОН і подальшому вимірюванні на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 470 нм. Вміст ізоніазиду вимірювали згідно з методикою Волленберга в модифікації Р. І. Шендерової [6]. Метод базується на здатності ізоніазиду утворювати в кислому середовищі з ванадієвокислим амонієм кольорову комплексну сполуку, інтенсивність забарвлення якої вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 400 нм. Для ізоніазиду обчислювали $T_{1/2}$ (half-life — період напіввиведення):

$$T_{1/2} = 0,693/k_{el},$$

де k_{el} (константа елімінації) обчислювали як тангенс кута нахилу напівлогарифмічної кривої, що відображає фазу кінетики ізоніазиду, до вісі абсцис.

Обчислення фармакокінетичних і статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми "Primer Biostatistica".

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до генотипу СYP2С19, із 80 хворих на туберкульоз 77,5 % були носіями гомозиготного дикого типу гена СYP2С19*1/*1 (табл. 1). Решта 22,5 % хворих були носіями гетерозиготного гена СYP2С19*1/*2. Загалом з-поміж досліджених 160 алелів СYP2С19 88,8 % становив алель СYP2С19*1, 11,2 % —

алель СYP2С19*2. Хворих на туберкульоз із мутантним алелем СYP2С19*3 не було. У подальшому для зручності, згідно з генотипом СYP2С9, виділено хворих, які були немутуваними гомозиготами (*1/*1) (швидкі метаболізатори), і хворих, які були гетерозиготами (*1/*2) (помірні метаболізатори). Хворих на туберкульоз із генотипом повільних метаболізаторів, за результатами дослідження СYP2С9, не виявлено.

Через 2 год після введення вміст рифампіцину в крові був дещо меншим у помірних метаболізаторів, ніж у швидких, однак різниця перебувала в межах статистичної похибки. Також через 4, 6 і 24 год концентрація рифампіцину була більшою у швидких метаболізаторів, хоча різниця між групами була невірогідною (табл. 2). В обох групах середній вміст рифампіцину протягом доби після прийому препарату був нижчим від терапевтичної концентрації (> 8 мкг/мл).

Розраховано відсоток хворих із різним генотипом СYP2С19, концентрація рифампіцину у яких була нижчою від мінімальної терапевтичної концентрації (8 мкг/мл) (рис. 1). Протягом 2–6 год близько 12,9 % хворих мали концентрацію нижчу, ніж мінімальна рекомендована серед швидких і помірних метаболізаторів. Це досить неочікувано, оскільки носії повільного типу метаболізму, згідно з поліморфізмом гена СYP2С19, мають уповільнений метаболізм антиагреганта клопидогрелу, антиаритмічного засобу терадоліну, інгібітора протонної помпи омепразолу тощо, що сприяє під-

Таблиця 1

Генотип і алелі гена СYP2С19 серед хворих на туберкульоз, %

Генотип СYP2С19, n=80		
*1/*1	*1/*2	*1/*3
77,5	22,5	—
Алель, n=160		
СYP2С9*1	СYP2С9*2	СYP2С9*3
88,8	11,2	—



Концентрація рифампіцину у хворих на туберкульоз залежно від генотипу *CYP2C19* або фенотипу ацетилювання, год

Генотип	n	Концентрація рифампіцину в крові через				
		2 год	4 год	6 год	24 год	У середньому
Загалом	80	12,07±1,49	16,16±1,40	11,38±1,38	7,42±1,29	11,67±1,28
<i>CYP2C19</i>						
*1/*1	62	12,10±1,36	16,73±1,35	11,57±1,37	7,79±1,45	11,99±1,38
*1/*2	18	11,03±1,50	14,31±1,42	9,84±1,41	6,90±0,94	10,89±1,33
Фенотип ацетилювання						
Швидкі/помірні ацетилятори	28	11,39±1,39	16,29±1,44	9,70±1,29	6,42±1,19	10,79±1,28
Повільні ацетилятори	52	12,17±1,53	15,99±1,39	12,08±1,45	7,95±1,30	12,02±1,16

Примітка. У табл. 2, 3: n — кількість хворих.

вищенню їх токсичності (теродоліну) або зменшенню терапевтичної дії (клопідогрел) [7]. Одним із таких факторів, що ускладнює оцінку впливу генотипу, є відсутність хворих-носіїв мутантних алелів у гомозиготному стані (повільних метаболізаторів).

Протиріччя отриманих результатів також, можливо, пов'язані з іншими фармакогенетичними і фармакокінетичними факторами, що асоціюються з генотипом *CYP2C19*. Це може бути вміст ізоніазиду, оскільки відомо, що ця сполука є можливим інгібітором мікосомальних ферментів родини цитохромів, включаючи і *CYP2C19* [8]. Тому швидкість біотрансформації ізоніазиду (головним чином шляхом ацетилювання) може визначати активність цитохромів, які метаболізують, у тому числі й рифампіцин. Гальмівною дією ізоніазиду на ферменти родини цитохромів можна пояснити досягнення максимальної концентрації рифампіцину в крові лише до 4-ї години, хоча, за літературними даними, пік має відзначитися через 2–2,5 год [9].

З метою уникнення впливу варіативності біодоступності нами було обчислено період напіввиведення ізоніазиду у хворих на туберкульоз, згідно з яким хворих було поділено на осіб із швидкою/помірною біотрансформацією ($T_{1/2}=0,62-1,18$ год; $T_{1/2\text{серед}}=0,86$ год) і повільною біотрансформацією

($T_{1/2}=1,30-6,75$ год, $T_{1/2\text{серед}}=2,57$ год) ізоніазиду. Відомо, що основним шляхом біотрансформації в організмі людини є ацетилювання з утворенням ацетилізоніазиду [10], тому першу групу ми зарахували до фенотипу швидкого/помірного ацетилювання (R/IA), другу — до повільного ацетилювання (SA).

Було встановлено, що через 6 і 24 год після застосування протитуберкульозних препаратів у хворих із повільною біотрансформацією ізоніазиду вміст рифампіцину був вищим майже на 20 %, ніж у хворих із швидким/помірним типом аце-

тилювання, хоча різниця мала невірогідний характер ($p>0,05$) (див. табл. 2). Також при розрахунку частки хворих, які мали субефективну концентрацію рифампіцину, було встановлено, що на всіх часових відрізках цей показник був дещо вищим серед швидких/помірних ацетиляторів, ніж серед повільних ацетиляторів з максимумом на 24 год (78,6 проти 59,3 % відповідно, $p>0,05$) (рис. 2).

Під час дослідження зв'язку між швидкістю біотрансформації та генотипом *CYP2C19* було встановлено, що і серед

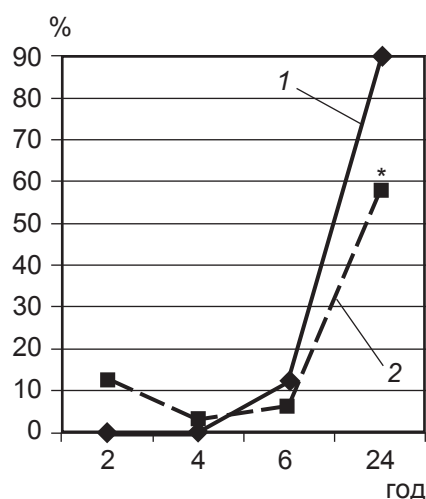


Рис. 1. Кількість хворих на туберкульоз, які не досягали рекомендованої концентрації рифампіцину в крові через різні проміжки часу після прийому препарату залежно від генотипу *CYP2C19*: 1 — *CYP2C19**1/*1; 2 — *CYP2C19**1/*2; * — $\chi^2=4,550$; $p=0,033$ (щодо генотипу *1/*2)

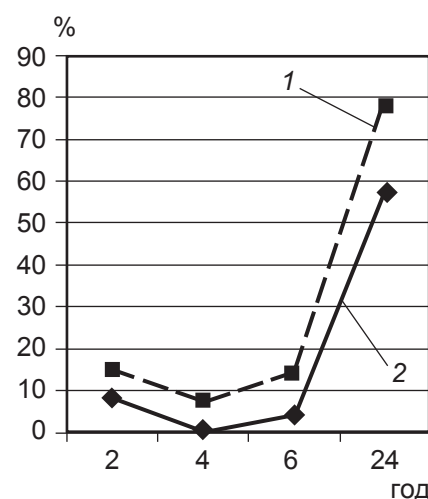


Рис. 2. Кількість хворих на туберкульоз, які не досягали рекомендованої концентрації рифампіцину в крові через різні проміжки часу після прийому препарату залежно від фенотипу ацетилювання: 1 — швидкі/помірні ацетилятори; 2 — повільні ацетилятори

Концентрація рифампіцину у хворих на туберкульоз залежно від комбінації генотипу *CYP2C19* і фенотипу ацетилювання

Генотип <i>CYP2C19</i>	Фенотип ацетилювання	n	Концентрація рифампіцину в крові через				
			2 год	4 год	6 год	24 год	У середньому
*1/*1	R/IA	26	11,36±1,32	16,91±1,20	9,87±1,32	6,59±1,31	11,07±1,30
	SA	36	12,36±1,38	16,71±1,53	12,49±1,38	8,64±1,45	12,57±1,46
*1/*2	R/IA	2	10,92±1,39	14,66±1,40	9,65±1,15	6,33±1,05	10,39±1,32
	SA	16	11,07±1,46	14,26±1,41	10,20±1,16	6,95±1,09	10,58±1,35

швидких, і серед помірних метаболізаторів більшість становили повільні ацетилювачі — 58,1 і 88,9 % відповідно. Отже, серед помірних метаболізаторів у 1,5 рази частіше траплявся повільний тип біотрансформації ізоніазиду ($\chi^2=4,550$; $p=0,033$) (табл. 3).

У результаті роздільного обчислення концентрації рифампіцину залежно від швидкості елімінації ізоніазиду було встановлено відсутність вірогідної різниці між групами помірних і швидких метаболізаторів згідно з генотипом *CYP2C19*. Наочною є концентрація рифампіцину через 6 і 24 год після введення протитуберкульозних препаратів, коли максимальний рівень спостерігався у повільних ацетилювачів. Відповідно до концентрації рифампіцину хворі розташувалися так: (*1/*1 + SA) > (*1/*2 + SA) > (*1/*1 + R/IA) > (*1/*2 + R/IA). Навіть при такому розподілі ми бачимо, що рифампіцин дещо швидше метаболізується у гетерозигот *CYP2C19*, ніж у диких гомозигот.

Через 24 год після прийому рифампіцину найменша кількість випадків субефективної концентрації (44,4 %) спостерігалася у повільних ацетилювачів (SA) з генотипом *CYP2C19**1/*1 проти 76,9 % — у швидких/помірних ацетилювачів з тим же генотипом *CYP2C19* ($\chi^2=5,274$; $p=0,022$) і 87,5 % — у повільних ацетилювачів з генотипом *CYP2C19**1/*2 ($\chi^2=6,741$; $p=0,009$) (рис. 3). Усі 100 % хворих із генотипом *CYP2C19**1/*2 і швидким/помірним типом ацетилювання мали субефективну концентрацію, але, зва-

жаючи на малу кількість носіїв варіанта (лише 2 хворих), різниця мала невірогідний характер.

На рис. 4 зображено графік концентрації рифампіцину між двома групами хворих, які відрізнялися найбільшою різницею у кінетиці рифампіцину — (*1/*1 + SA) і (*1/*2 + R/IA). Якщо у першій групі концентрація рифампіцину в середньому зберігається протягом усієї доби в межах терапевтичної концентрації, то в другій групі помітне зниження середнього рівня рифампіцину нижче рекомендованої терапевтичної концентрації через 15 год.

У подальших дослідженнях плануємо дослідити вплив концентрації рифампіцину шляхом

вивчення медичних карт хворих на туберкульоз і зіставлення їх з результатами фармакокінетичних і фармакогенетичних досліджень.

Висновки

1. Хворі на туберкульоз, які є носіями генотипу *CYP2C19**1/*2, у 1,5 рази частіше мали субефективну концентрацію рифампіцину через 24 год після прийому препарату, ніж носії генотипу *CYP2C19**1/*1.

2. Серед хворих на туберкульоз з генотипом *CYP2C19**1/*1 на 50 % частіше траплявся швидкий/помірний тип біотрансформації ізоніазиду, ніж у індивідів з генотипом *CYP2C19**1/*2.

3. У носіїв генотипу *CYP2C19**1/*1 швидкий/помірний тип біотранс-

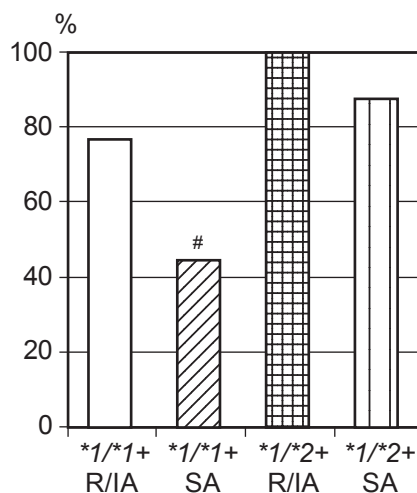


Рис. 3. Кількість хворих на туберкульоз, що не досягали рекомендованої концентрації рифампіцину в крові через 24 год після прийому препарату, залежно від генотипу *CYP2C19* та фенотипу ацетилювання: # — $\chi^2=5,274$; $p=0,022$ (щодо генотипу *1/*1 + R/IA); $\chi^2=6,741$; $p=0,009$ (щодо генотипу *1/*2 + SA)

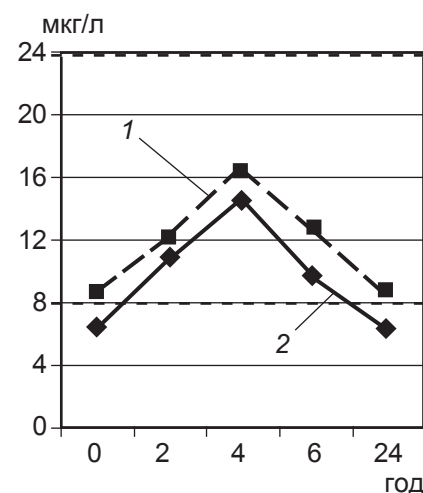


Рис. 4. Концентрація рифампіцину в крові хворих на туберкульоз через різні проміжки часу після прийому препарату залежно від генотипу *CYP2C19* і швидкості біотрансформації ізоніазиду (пунктиром позначено рівень терапевтичної концентрації рифампіцину (8–24 мкг/мл)): 1 — *CYP2C19**1/*1 + SA; 2 — *CYP2C19**1/*2 + R/IA



формації асоціювався з більшою частотою розвитку суб-ефективної концентрації рифампіцину, ніж повільний тип біотрансформації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5–10.

2. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS / Mde J. Castillejos-López, M. C. García-Sancho, F. Quiñones-Falconi, J. R. Pérez-Padilla // *Rev. Invest. Clin.* – 2008. – Vol. 60, N 1. – P. 47–57.

3. Goldstein J. A. Genetic tests which identify the principal defects in CYP2C19 responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism / J. A. Goldstein, J. Blaisdell // *Methods Enzymol.* – 1996. – Vol. 272. – P. 210–218.

4. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. [Текст] : нормативні директивні правові документи. – К., 2006. – 87 с.

5. Чубарян В. Т. Клинико-фармакологический подход к индивидуальному дозированию изониазида и рифампицина у больных туберкулезом легких : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.42 «Клиническая фармакология» / В. Т. Чубарян. – Ростов н/Д, 1994. – 20 с.

6. Шендерова Р. И. Определение активного тубазида в сыворотке крови методом Вилленберга [Текст] / Р. И. Шендерова // *Лабораторное дело.* – 1975. – № 2. – С. 114–116.

7. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel / Aldona Kubica, Marek Kozinski, Grzegorz Grzesk [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2011. – Vol. 32, N 4. – P. 459–466.

8. Кресюн В. И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2007. – 164 с.

9. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. – Twelfth Edition. McGraw-Hill Professional, 2011. – 1808 p.

10. Bing C. Gene dose effect of NAT2 variants on the pharmacokinetics of isoniazid and acetylisoniazid in healthy Chinese subjects / C. Bing, C. Xiaomeia, L. Jinhenga // *Drug Metabol. Drug Interact.* – 2011. – Vol. 26, N 3. – P. 113–118.

REFERENCES

1. Feshchenko Yu.I., Melnyk V. M., Matushevych V.G., Linnik N.I., Novozhylova I.O., Shtanko V.L., Dubrov V.P., Shuripa V.P., Zagorulko V.M., Yegorova O.B., Lishchenko N.V., Kaminskaya V.V., Korotchenko S.P. Assessment of tuberculosis control in Ukraine for period 2006-2010. *Ukrainskiy Pulmonologicheskij Zhurnal* 2011; 4: 5-10 (Ukr).

2. Castillejos-Lopez Mde J., Garcia-Sancho M.C., Quiñones-Falconi F., Pérez-Padilla J.R. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS. *Rev. Invest. Clin.* 2008; 60 (1): 47-57.

3. Goldstein J.A., Blaisdell J. Genetic tests which identify the principal defects in CYP2C19 responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism. *Methods Enzymol.* 1996; 272: 210-218.

4. Order from Ministry of Healthcare of Ukraine № 384 since 09.06.2006. "Pro zatverdjenya protokolu nadanya

medichnoy dopomogu chvorum na tuberculos" ["About approval of the protocol of medical aid for tuberculosis patients"] [Text] : documents. Kyiv, 2006. 87 p. (Ukr.).

5. Chubaryan V.T. Clinico-pharmacological approach to individual dosing of isoniazid and rifampicin in patients with pulmonary tuberculosis : autoreferat of candidate thesis "Clinical pharmacology" Rostov-na-Donu (Russia), 1994. 20 p. (Rus.).

6. Shenderova R.I. Opredeleniye aktivnogo tubazida v sivorotke krvi methodom Villeneberga [Detection of active tubazid in blood serum by Villenberg method]. *Laboratornoe delo.* 1975; 2: 114-116 (Rus.).

7. Aldona Kubica, Marek Kozinski, Grzegorz Grzesk, Tomasz Fabiszak, Eliano Pio Navarese, Aleksander Goch. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 32 (4): 459-466.

8. Kresyun V.I., Bazhora Yu.I. Pharmacogeneticheskie osnovy vzaimodeystviya mezdy organismom i lekarstvom [Pharmacogenetic basis of organism and drugs interaction]. – Odessa: Odessa state medical university, 2007. 164 p. (Rus.).

9. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw-Hill Professional, 2011. 1808 p.

10. Bing C., Xiaomeia C., Jinhenga L. Gene dose effect of NAT2 variants on the pharmacokinetics of isoniazid and acetylisoniazid in healthy Chinese subjects. *Drug Metabol. Drug Interact.* 2011; 26 (3): 113-118.

Надійшла 19.08.2013

УДК 575.191(477)

Н. М. Левкович

ПОЛІМОРФІЗМ G1934A ГЕНА CYP2D6 У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

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

УДК 575.191(477)

Н. Н. Левкович

ПОЛИМОРФИЗМ G1934A ГЕНА CYP2D6 У НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

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

Особенности индивидуальной и межпопуляционной чувствительности к медикаментозным препаратам, метаболизируемым изоферментом CYP2D6, главным образом, определяются геном CYP2D6. Полиморфизм G1934A гена CYP2D6 детерминирует активность энзима CYP2D6, определяя таким образом индивидуальные и этнические различия в метаболизме лекарственных средств. Целью данного исследования было определить частоты генотипов по полиморфному варианту G1934A гена CYP2D6 у населения Украины. На основании молекулярно-генетического обследования 918 лиц определена распространенность полиморфного варианта G1934A

