

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



гена *CYP2D6* у населення України. Частота досліджуваних генотипів складала: *1*1 (1934GG) — 64,93 %; *1*4 (1934GA) — 31,26 % і *4*4 (1934AA) — 3,81 %. Доказано відсутність відмінностей у розподілі генотипів по поліморфному варіанту G1934A гена *CYP2D6* у осіб різної належності і різних вікових груп. Проведено порівняльну оцінку частоти генотипів по поліморфному варіанту G1934A гена *CYP2D6* у населення України і в інших етнічних групах. Отримані дані суттєво не відрізняються від частот у білих європейців і достовірно відрізняються від частот, отриманих іншими авторами для азіатів.

Ключові слова: поліморфізм, ген *CYP2D6*, ксенобіотики, лікарські засоби.

UDC 575.191(477)

N. M. Levkovich

G1934A POLYMORPHISM OF CYP2D6 GENE IN UKRAINIAN POPULATION

SI "State Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS", Kyiv, Ukraine

Background. Xenobiotic-metabolizing enzymes are widely polymorphic and confer interindividual variation in the ability to detoxify carcinogens or to activate pro-carcinogens. Many of the clinical important drugs are *CYP2D6* substrates. *CYP2D6* polymorphic variants affect enzyme function causing different drug responses. In white European population in *CYP2D6* gene there most often found substitution G1934A (allele *4) on the line between intron 3 and exon 4, the presence of which leads to incorrect mRNA splicing resulting in a shift of reading frame, termination of translation, and generation of defective protein product lacking enzymatic activity. This mutated allele shows a very high degree of inter individual variability. We have studied the genotypes frequency of polymorphic variant G1934A of *CYP2D6* gene in Ukrainian population.

Aim. The present study aimed to determine the most common mutated allele *4 (G1934A) of *CYP2D6* gene in the Ukrainian population of 918 unrelated subjects.

Materials and methods. The method of PCR-RFLP (polymerase chain reaction — restriction fragment length polymorphism) has been used for determination of polymorphic variant G1934A of *CYP2D6* gene. The data were analyzed with the use of Statistica 6.0 program. For determination of significance of differences between genotype frequencies in compared groups, standard χ^2 criterion was used.

Results. The frequency of investigated genotypes were: *1*1 (1934GG) — 64.93%; *1*4 (1934GA) — 31.26% and *4*4 (1934AA) — 3.81%. It was proved no differences in the distribution of genotypes for the polymorphic variant G1934A of *CYP2D6* gene in individuals of different genders and people of different age groups. The comparative evaluation of the genotypes frequency of polymorphic variant G1934A of *CYP2D6* gene in the Ukrainian population and other ethnic groups. These frequencies were not significantly different ($p > 0.05$) from those of Caucasians and significantly different ($p < 0.05$) from those obtained by other authors for Orientals.

Key words: polymorphism, *CYP2D6* gene, xenobiotics, medical drugs.

Частота алельних варіантів багатьох поліморфних маркерів різниться між населенням різних країн, тому прийнято говорити про етнічні особливості при індивідуалізації фармакотерапії та внеску їх у розвиток мультифакторних захворювань. Один і той же алельний варіант у населення різних країн може робити різний внесок як у виникнення небажаних реакцій на лікарські засоби (ЛЗ), так і в розвиток захворювань або навіть повністю компенсуватися іншими алельними варіантами. Сьогодні виявлення частот алельних варіантів у різних етнічних групах, яке раніше становило виключно академічний інтерес для популяційної генетики, є невід'ємним атрибутом генетичних досліджень.

Швидкість процесів біотрансформації в організмі генетично детермінована, і фаза цих процесів контролюється

ізоферментами цитохрому P450. Наявність певних алелів може призводити до синтезу ензимів зі зміненою активністю, що може бути причиною змін у швидкості метаболізму субстрату. Алельний поліморфізм, який виявляється на популяційному рівні, призводить до формування різних фенотипів у окремих індивідів, тому залежно від швидкості метаболічних процесів вирізняють такі групи осіб: «екстенсивні», «проміжні», «повільні» та «суперактивні» метаболізатори. «Екстенсивні» (extensive metabolizer — EM) — особи з нормальною швидкістю метаболізму певних ЛЗ, як правило, гомозиготи за алелем «дикого» типу, що кодує відповідний фермент. «Повільні» метаболізатори (poor metabolizer — PM) — особи з відсутністю метаболізму, як правило, гомозиготи за «повільним» алелем гена, що кодує фермент. У таких ін-

дивідів зовсім відсутній синтез ферменту метаболізму, результатом чого є відсутність ферментативної активності. Також виділяють «проміжних» метаболізаторів (intermediate metabolizer — IM) — особи зі зниженою активністю ферментів метаболізму, як правило, гетерозиготи, що мають лише один «нефункціональний» алель, що кодує вироблення меншої кількості ферменту [1]. «Суперактивні», або «швидкі», метаболізатори (ultraextensive metabolizer — UM) — особи з підвищеною швидкістю метаболізму певних ЛЗ, як правило, гомозиготи (при автосомно-рецесивному типі успадкування) або гетерозиготи (при автосомно-домінантному типі успадкування) за «швидким» алелем, що кодує відповідний фермент або, що спостерігається частіше, наявність копій функціональних алелів. Швидкість біотрансформації «швид-



ких» метаболізаторів може відрізнятися від швидкості «повільних» у 10–40 разів [2].

Ген, що кодує ензим дебризокін-4-гідроксилазу (CYP2D6), локалізований на хромосомі 22q13.1 (OMIM*124030). Серед білого європейського населення в гені CYP2D6 найчастіше виявляють однонуклеотидну заміну G1934A (алельний варіант *4) на межі інтрона 3 і екзона 4, наявність якої призводить до некоректного сплайсингу мРНК, внаслідок чого відбуваються зміщення рамки зчитування, передчасне завершення трансляції й утворення дефектного білкового продукту, позбавленого ферментативної активності [3]. Заміна G на A ідентифікована як первинний дефект у локусі CYP2D6 і, за різними оцінками, на неї припадає 80–90 % мутантних алелів «повільних» метаболізаторів. Показано, що алель *4 (1934A) асоційований зі зниженням активності CYP2D6 [3]. Близько 5–10 % білого європейського населення мають мутації в обох алелях гена CYP2D6 — генотип *4*4 (1934AA) і належать до «повільних» метаболізаторів (PM). Носії лише одного алеля *4 (гетерозиготний стан) є проміжними метаболізаторами (IM) субстратів CYP2D6 — генотип *1*4 (1934GA).

Фізіологічна роль цитохрому CYP2D6 вповні не досліджена, але, поза всякими сумнівами, активація та детоксикація ксенобіотиків залежать від активності ферменту CYP2D6 у різних тканинах. Активність CYP2D6 виявляється лише в клітинах печінки, кишечнику та мозку. Цитохром CYP2D6 метаболізує як ендо-, так і екзогенні субстрати, серед яких близько 20 % усіх відомих ЛЗ, у тому числі нейролептики, антидепресанти, транквілізатори, β -адреноблокатори. Було показано, що наявність поліморфного варіанта G1934A (*4) гена CYP2D6 асоціюється з високим ризиком

розвитку небажаних реакцій при застосуванні ЛЗ, що є субстратами CYP2D6 [4].

Частота поліморфного варіанта G1934A (*4) гена CYP2D6 може значною мірою коливатися в різних етнічних групах і популяціях, що може бути причиною відмінностей чутливості до певних ЛЗ. Так, розподіл генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 у російській популяції такий, що 5,9 % населення мають погано функціонуючий фермент, а 3,4 % є носіями надмірно функціонуючого ферменту [5]. Саме тому в окремих пацієнтів спостерігається клінічний ефект при прийомі малих доз препаратів, що метаболізуються за допомогою CYP2D6, або, навпаки, у них складно досягти бажаного ефекту, застосовуючи великі дози.

Слід враховувати, що, згідно з багатьма авторами, є дані про ризик виникнення патологічних станів залежно від генотипу за CYP2D6.

Отже, існує необхідність дослідження частоти генотипів за поліморфним варіантом G1934A для населення України, що в подальшому слугуватиме основою для розробки індивідуалізованого підходу до вибору режиму дозування ЛЗ-субстратів. У свою чергу, знаючи частоту розподілення генотипів за поліморфним варіантом G1934A (*4) гена CYP2D6 у популяції, можна проводити подальші дослідження з пошуку залежності розвитку мультифакторної патології від генотипу за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6.

Мета дослідження: визначити та проаналізувати частоти генотипів й алелів за поліморфним варіантом G1934A (*4) гена CYP2D6 у населення України.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження слугувала популяційна вибірка індивідів української на-

ціональності, що проживають у моноетнічних областях, у яких кількість українців становить 90–98 %. Це 918 осіб обох статей віком від 0 до 98 років (середній вік — $(48,43 \pm 18,76)$ років). Усі особи, що утворили групу дослідження, підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, затверджену комітетом з етики ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України».

Генотипування за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) після попереднього виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові комерційним набором. Поліморфний варіант G1934A (*4) гена CYP2D6 було досліджено за методикою, описаною М. А. Brown et al. [6], оптимізованою до наших умов.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0 фірми StatSoft Inc. (США) і MS Excel. Для оцінки відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді — Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами алелів і генотипів різних груп, проводили за допомогою критерія χ^2 , за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій χ^2 з поправкою Йетса. Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень поліморфного варіанта G1934A (*4) гена CYP2D6 для всіх осіб групи дослідження ($n=918$) нами встановлено частоти генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 для населення України, які становили: *1*1 (1934GG) — 64,93 %, *1*4



Таблиця 1

**Розподілення генотипів
за поліморфним варіантом G1934A (*4)
гена CYP2D6 у групі дослідження, n (%)**

Розподілення	*1*1 (G1934G)	*1*4 (G1934A)	*4*4 (A1934A)
Фактичне	596 (64,93)	287 (31,26)	35 (3,81)
Теоретичне	595 (64,82)	288 (31,38)	35 (3,81)
Критерій розбіжностей, χ^2	0	0	0

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

(1934GA) — 31,26 %, *4*4 (1934AA) — 3,81 %.

Було проаналізовано розподіл отриманих частот генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 в осіб різної статі. Так, у жінок частоти генотипів становили: 1*1(1934GG) — 63,19 %, *1*4 (1934GA) — 32,32 %, *4*4 (1934AA) — 4,49 %, а в осіб чоловічої статі — 1*1(1934GG) — 67,59 %, *1*4 (1934GA) — 29,64 %, *4*4 (1934AA) — 2,77 %. При аналізі розподілу генотипів не виявлено достовірної різниці, але у чоловіків спостерігається тенденція до знижен-

ня частоти гомо- і гетерозиготного стану (*4*4 і *1*4) на відміну від жінок.

Достовірної різниці в розподілі генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 у жителів України різних вікових груп не виявлено ($p>0,05$).

Виходячи з проаналізованих частот алелів, за законом Харді — Вайнберга було підраховано теоретичну кількість генотипів для населення України за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 (табл. 1). Структура населення за поліморфним варіантом G1934A відповідає співвідношенню

Харді — Вайнберга. Частота алелів 1934G (*1) і 1934A (*4) становить $P_G=0,81$ та $P_A=0,19$ відповідно. Проведено розрахунок спостережуваної ($H_o=0,3126$) та очікуваної ($H_e=0,3137$) гетерозиготності за досліджуваним поліморфним варіантом, яка достовірно не відрізнялася ($p>0,05$).

Нами було здійснено порівняльну оцінку частот генотипів і алелів за поліморфним варіантом G1934A (*4) гена CYP2D6 у населення України та в інших етнічних групах, що було досліджено іншими авторами. Частоти генотипів й алелів отриманих у нашому та інших дослідженнях (згідно з літературними джерелами) наводяться у табл. 2.

При порівняльному аналізі було визначено, що частота розповсюдження алеля *4 (1934G) гена CYP2D6 у населення України близька за значенням, характерним для представників Росії, Башкортостану та Португалії ($p>0,05$), є достовірно нижчою за такий показник у популяціях Польщі

Таблиця 2

**Частота генотипів й алелів
за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6
у осіб різних популяційних груп**

Населення	n	Частота генотипів, %			Частота алелів		Автори
		*1*1 (1934GG)	*1*4 (1934GA)	*4*4 (1934AA)	*1 (1934A)	*4 (1934G)	
України	918	64,93	31,26	3,81	0,81	0,19	Левкович
Росії (Сибір)	317	69,10	27,40	3,5	0,83	0,17	[7]
Польщі	145	58	32,4	9,6	0,74	0,26	[8]
Казахстану	100	93	5	2	0,955	0,045	[9]
Азербайджану	111	79	14	7	0,86	0,14	[10]
Башкортостану	102	65,69	31,37	2,94	0,81	0,19	[11]
Португалії	256	62,1	32,4	5,5	0,78	0,22	[12]
Данії	325	60,92	30,77	8,31	0,76	0,24	[13]
Туреччини	100	62	34	4	0,79	0,21	[14]
	159	72,6	26,2	1,2	0,86	0,14	[15]
Ірану	311	83,6	14,1	2,3	0,91	0,09	[16]
Індії	124	93,54	5,64	0,8	0,96	0,04	[17]
Південної Індії	200	75	24	1	0,87	0,13	[18]
Тунісу	230	72,6	24,3	3,1	0,85	0,15	[19]
Кореї	122	99,18	0,82	0	0,996	0,004	[20]
Китаю	223	99,55	0,45	0	0,998	0,002	[21]

Примітка. n — кількість досліджень.



($p < 0,01$) та Данії ($p < 0,02$) і достовірно вищою, ніж у представників Казахстану ($p < 0,0001$), Азербайджану ($p < 0,04$), Туреччини ($p < 0,03$), Ірану ($p < 0,00001$), Індії ($p < 0,00001$) та населення азійських країн ($p < 0,0000001$).

Таким чином, виходячи з наших даних, майже 20 % українців мають нефункціональний алель *4 (1934A) в гомо- та гетерозиготному станах (3,81 і 31,26 % відповідно) і, ймовірно, належать до групи «повільних» метаболізаторів (PM), у яких відмічається генетично детерміноване зниження активності ферменту CYP2D6, наслідком чого є низька інтенсивність біотрансформації ЛЗ, що є субстратами даного ферменту, та досягнення високих значень концентрації ЛЗ у плазмі крові. Це, швидше за все, призводить до надмірного прояву ефектів ЛЗ, що є причиною розвитку серйозних небажаних реакцій на ліки при їх застосуванні. Для зниження ризику розвитку серйозних небажаних реакцій на ліки при застосуванні ЛЗ, що є субстратами CYP2D6, необхідне генотипування пацієнтів за CYP2D6 (тобто виявлення поліморфного варіанта G1934A гена CYP2D6) для персоналізованого вибору іншого ЛЗ (такого, що не метаболізується CYP2D6) або підбору індивідуальної дози ЛЗ.

Слід врахувати, що, за даними багатьох авторів, є докази про ризик виникнення патологічних станів залежно від генотипу за CYP2D6. Це, у свою чергу, свідчить про те, що при такій достатньо високій частоті у популяції необхідно проводити подальші дослідження з пошуку залежності розвитку мультифакторної патології від генотипу за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6.

Висновки

Визначено розповсюдженість поліморфного варіанта G1934A (*4) гена CYP2D6 у населення України. Отримані частоти суттєво не відрізняються

від частот у білих європейців. Доведено відсутність відмінностей у розподілі поліморфного варіанта G1934A гена CYP2D6 у осіб різної статевої належності та різних вікових груп. Обґрунтовано необхідність проведення ідентифікації поліморфного варіанта G1934A гена CYP2D6 у пацієнтів перед призначенням лікування ЛЗ-субстратами CYP2D6 і вибором терапевтичної дози, у зв'язку з високою частотою носійства алеля *4 (1934A) гена CYP2D6 у гомо- та гетерозиготному станах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future / M. Ingelman-Sundberg // *TRENDS in Pharmacological Sciences*. – 2004. – Vol. 25, N 4. – P. 193–200.

2. Клиническая фармакогенетика / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев, В. Г. Кукес. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.

3. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences / N. Sachse, J. Brockmoller, S. Bauer, I. Roots // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 60. – P. 284–295.

4. 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. – Vol. 20. – P. 342–349.

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

6. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis / M. A. Brown, S. Edwards, E. Hoyle [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 1563–1566.

7. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских северной Сибири / Р. П. Корчагина, Л. П. Осипова, Н. А. Вавилова [и др.] // *Вавиловский журнал ге-*

нетики и селекции. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 448–461.

8. CYP2D6 and GSTM1 genotypes in a Polish population / B. Gawronska-Szklarz, M. Wyjicki, A. Kuprianowicz [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 55, Issue 5. – P. 389–392.

9. Частота встречаемости алельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6 в группе этнических казахов / Ж. О. Исакова, Р. Е. Казаков, И. В. Игнатъев, Д. А. Сычев // *Биомедицина*. – 2006. – Т. 1, № 5. – С. 28–29.

10. Частота встречаемости алельного варианта CYP2D6*4 в различных этнических группах республики Азербайджан / Н. А. Гасанов, И. В. Игнатъев, Р. Е. Казаков, Д. А. Сычев // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 1655.

11. Ассоциация полиморфных вариантов генов системы биотрансформации с atopическими заболеваниями у русских детей из Республики Башкортостан / Ю. Ю. Федорова, О. А. Гра, А. С. Карунас [и др.] // *Молекулярная биология*. – 2009. – Т. 43, № 6. – С. 1032–1039.

12. Genetic polymorphism of CYP2D6 influences susceptibility to papillary thyroid cancer / Manuel C. Lemos, F. Carrilho, F. Rodrigues [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2007. – Vol. 67. – P. 180–183.

13. Madsen H. Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphisms — a population study / H. Madsen, K. K. Nielsen, K. Brosen // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 39 (4). – P. 433–439.

14. Koseler A. Frequency of Mutated Allele CYP2D6*4 in the Turkish Population / A. Koseler, Y. O. Ilcol, I. H. Ulus // *Pharmacology*. – 2007. – Vol. 79. – P. 203–206.

15. CYP2D6 polymorphism in systemic lupus erythematosus patients / S. Kortunay, A. Bozkurt, L. Bathum [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 55. – P. 21–25.

16. Study the frequency of CYP2D6*4 null allele in Iranian population / F. Homaei-Shandiz, A. Brook, A. J. Tavakol [et al.] // *Pharmacologyonline*. – 2009. – Vol. 3. – P. 1003–1007.

17. Genotyping of tamoxifen metabolizing enzyme (CYP2D6*4) and its clinical impact in breast cancer patients / C. Kalyana Kumar, M. Reddy, K. Jamil, M. Vamsy // *International Journal*



of Genetics and Molecular Biology. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 006–013.

18. Association of CYP2D6*4 polymorphism with chronic myeloid leukemia / K. Sailaja, S. Vishnupriya, D. Surekha [et al.] // Journal of Medical Sciences Research. – 2007. – Vol. 1 (1). – P. 44–46.

19. Implication of Xenobiotic Metabolizing Enzyme gene (CYP2E1, CYP2C19, CYP2D6, mEH and NAT2) Polymorphisms in Breast Carcinoma / A. Khedhaier, E. Hassen, N. Bouaouina [et al.] // BMC Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 109.

20. CYP2D6*4 polymorphism is not associated with Parkinson's disease and has no protective role against Alzheimer's disease in the Korean population / S. I. Woo, J. W. Kim, H. G. Seo [et al.] // Psychiatry and Clinical Neurosciences. – 2001. – Vol. 55. – P. 373–377.

21. Genetic polymorphisms of CYP2D6 in Chinese mainland / J. I. Ling, P. A. N. Shixiu, W. U. Jianmin [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2002. – Vol. 115, N 12. – P. 1780–1784.

REFERENCES

1. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2004; 25 (4): 193-200.

2. Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatiev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika [The clinical pharmacogenetics]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 248 p.

3. Sachse N., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60 (2): 284-295.

4. Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., McLellan R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20 (8): 342-349.

5. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozkiewicz P.M., Brockmoller J., Frottschl R., Kopke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. 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.

6. Brown M.A., Edwards S., Hoyle E., Campbell S., Laval S., Daly A.K., Pile

K.D., Calin A., Ebringer A., Weeks D.E., Wordworth B.P. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9 (11): 1563-1566.

7. Korzhagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A., Ermolenko N.A., Voronina E.N., Filipenko M.L. Polymorphism of genes for xenobiotic biotransformation, GSTM1, GSTT1, CYP2D6, candidate markers of cancer risk, in indigenous peoples and russians in Northern Siberia. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii* 2011; 15 (3): 448-461.

8. Gawronska-Szklarz B., Wyjcieki M., Kuprianowicz A., Kedzierska K., Kedzierski M., Gyrnik W., Pawlik A. CYP2D6 and GSTM1 genotypes in a Polish population. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 55 (5): 389-392.

9. Isakova J.O., Kazakov R.E., Ignatiev I.V., Sychev D.A. The incidence of clinically significant allelic variants G1846A polymorphism of the CYP2D6 gene in a group of ethnic Kazakhs. *Biomedicina* 2006; 1 (5): 28-29.

10. Hasanov N.A., Ignatiev I.V., Kazakov R.E., Sychev D.A. The frequency of allelic variant CYP2D6*4 in the different ethnic groups of the Republic of Azerbaijan. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 7 (4): 1655.

11. Fedorova Yu.Yu., Gra O.A., Karunas A.S., Khuzina A.Kh., Ramazanova N.N., Yuldasheva A.A., Biktasheva A.R., Etkina E.I., Nasedkina T.V., Goldenkova-Pavlova I.V., Khusnutdinova E.K. Association of xenobiotic-metabolizing gene polymorphisms with childhood atopic diseases in Russian patients from the Republic of Bashkortostan. *Molekulyarnaya Biologiya* 2009; 43 (6): 1032-1039.

12. Lemos M.C., Carrilho F., Rodrigues F., Coutinho E., Gomes L., Carvalho M., Regateiro F.J. Genetic polymorphism of CYP2D6 influences susceptibility to papillary thyroid cancer. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007; 67 (2): 180-183.

13. Madsen H., Nielsen K.K., Broesen K. Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphisms — a population study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39 (4): 433-439.

14. Koseler A., Ilcol Y.O., Ulus I.H. Frequency of Mutated Allele CYP2D6*4 in the Turkish Population. *Pharmacology* 2007; 79 (4): 203-206.

15. Kortunay S., Bozkurt A., Bathum L., Basci N.E., Calgüneri M., Brøsen K., Kayaalp S.O. CYP2D6 poly-

morphism in systemic lupus erythematosus patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55 (1): 21-25.

16. Homaei-Shandiz F., Brook A., Tavakol A.J., Mohammad Pour A.H., Ganjali R., Morad Abbassi Fuladi J., Saleh M.M., Norouzy R., Afzalaghvae Study the frequency of CYP2D6*4 null allele in Iranian population. *Pharmacology online* 2009; 3: 1003-1007.

17. Kalyana Kumar C., Reddy M., Jamil K., Vamsy M. Genotyping of tamoxifen metabolizing enzyme (CYP2D6*4) and its clinical impact in breast cancer patients. *Int. J. Genet. Mol. Biol.* 2010; 2 (1): 006-013.

18. Sailaja K., Vishnupriya S., Surekha D., Nageswara Rao D., Raghunatha Rao D. Association of CYP2D6*4 polymorphism with chronic myeloid leukemia. *JMSR.* 2007; 1 (1): 44-46.

19. Khedhaier A., Hassen E., Bouaouina N., Gabbouj S., Ahmed S.B., Chouchane L. Implication of Xenobiotic Metabolizing Enzyme gene (CYP2E1, CYP2C19, CYP2D6, mEH and NAT2) Polymorphisms in Breast Carcinoma. *BMC Cancer* 2008; 8 (1): 109.

20. Woo S.I., Kim J.W., Seo H.G., Park C.H., Han S.H., Kim S.H., Kim K.W., Jhoo J.H., Woo J.I. CYP2D6*4 polymorphism is not associated with Parkinson's disease and has no protective role against Alzheimer's disease in the Korean population. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001; 55 (4): 373-377.

21. Ling J.I., Shixiu P.A.N., Jianmin W.U., Marti-Jaun J., Hersberger M. Genetic polymorphisms of CYP2D6 in Chinese mainland. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2002; 115 (12): 1780-1784.

Надійшла 21.08.2013

