

Senile asthenia (SA) is the leading geriatric syndrome which characterizes the most vulnerable group of older patients. At the same time, senile asthenia is closely associated with other common geriatric syndromes, such as sarcopenia, malnutrition, reduced mobility and falls, cognitive impairment and depression. Despite widespread adoption, geriatric syndromes often remain undiagnosed. As a result, it leads to the patient functional dependence and reduced quality of life, increasing the number of hospitalizations and the risk of death.

Concepts such as active longevity and healthy aging are increasingly used in society to develop action strategies aimed at supporting the elderly and senile age.

Preventive and screening programs directed at preventing premature aging of the population and early detection of patients with risk factors for development of senile asthenia or its manifest signs are necessary.

Conclusions. Thus, the management of elderly and senile patients with polymorbidity should take into account the presence of senile asthenia, the patient's life priorities and be focused on the optimal quality of life and supporting the patient's independence from outside assistance.

Key words: multimorbidity, senile asthenia, geriatric syndromes, polypharmacy, active longevity.

ORCID and contributionship:

Trybrat T. A.: [0000-0002-5201-2738](https://orcid.org/0000-0002-5201-2738) ^{ABDEF}

Shut' S. V.: [0000-0003-0336-1891](https://orcid.org/0000-0003-0336-1891) ^{ABDEF}

Ivanytska T. A.: [0000-0002-2556-7658](https://orcid.org/0000-0002-2556-7658) ^{ABDEF}

Sakevych V. D.: [0000-0001-9646-4261](https://orcid.org/0000-0001-9646-4261) ^{ABDEF}

Boriak V. P.: [0000-0002-3563-6274](https://orcid.org/0000-0002-3563-6274) ^{ABDEF}

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest

Corresponding author

Trybrat Tetiana Anatoliyivna
Poltava State Medical University
Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str.
Tel.: +380951187301
E-mail: trybrat.tatyana@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 15.11.2022

Accepted 04.05.2023

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-121-130

UDC 615.015/.03:577.152.199:575.174.015.3

Yakovleva O. A., Zhamba A. O., Hoina-Kardasevich O. Y., Vitruk T. K.

CONTROL OF THE PHARMACOGENETICS OF ENZYMES' MEDICINE BIOTRANSFORMATION – A TOOL FOR PROVIDING PERSONALIZED MEDICINE

National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)

dr_yakovleva@meta.ua

The review of the literature reflects current ideas about the importance of cytochrome P450 enzymatic systems for the detoxification of endogenous (hormones, signalling molecules, neurotransmitters) and exogenous substrates (food, drugs, toxins), especially for the conversion of lipophilic molecules into water-soluble forms for excretion from the body. The goals of biotransformation correspond to the body's need to remove endo – and exogenous, mainly lipophilic molecules that cross and are retained in cell membranes and the need to ensure the transformation of molecules into a water-soluble form. According to the structure of cytochrome P450, it is a multi-enzyme protein complex embedded in the phospholipid matrix of microsomes. Individual stimuli cause a response specific to different enzyme variants, which depends on genetic control. Genetic polymorphism ensures an individual-sensitive detoxification reaction of various molecules in the body. At the same time, the actual implementation of genetic monitoring methods in medical practice remains insufficient. Moreover, different variants of genes can cover both the pathogenesis of the disease and individual phases of pharmacological intervention (mechanism of action of drugs, their transport and excretion, interaction with medications and unwanted side reactions). The formation of cytochrome P450 enzymes is due to the genetic control of their expression in tissues and organs, and this regulation is individual. It can vary significantly in activity levels (from minimal to ultra-fast). Some variants of genetic polymorphism of cytochrome P450, which most actively affect the metabolism of drugs, are given. Understanding these reactions when conducting genetic analysis in patients will allow us to vary adequate dosage regimens, predict results for obtaining safe, effective pharmacotherapy, and prevent the toxic effects of drugs.

Key words: acogenetics, cytochrome P450, enzyme polymorphism.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology National Pirogov Memorial Medical University research topic "Effectiveness and safety of chemotherapeutic agents and metabolic correctors in conditions of comorbid pathology", state registration number 0119U000069.

Introduction.

Scientific and technical progress in medicine rapidly complements our traditional understanding of human biology and the prospects for optimal intervention in the body adequate to its characteristics through the use of medicinal products.

Pharmacotherapy can be considered as a "compromise between positive and negative effects on the patient", according to the author of the monograph "Human Drug Metabolism" Coleman M.D. [1]. The drug concentration should be within the therapeutic window and index to adequately respond to therapy. The progress of pharmacology in recent years has contributed to the increase in the market of relatively safe drugs, but there is a sufficient number of drugs with narrow parameters (warfarin, phenytoin, carbamazepine, theophylline, valproate, etc.), so the question arises of the body's reaction to their neutralization, through elimination and achieving a reduction in concentrations. Such attempts by the body should ensure the existence of a drug dose within the therapeutic window, that is, in the range of its pharmacological activity without toxicity (if its concentrations exceed its upper level) [1]. It should be remembered that "to a certain extent, the therapeutic window is unique for each patient" against the background of considerable variations in his sensitivity to the action of drugs [1].

How is this unique protection formed?

Millions of years of life on planet Earth formed the body's ability to detoxify substrates. It is assumed that the acceleration of these processes in evolution occurred against the background of the transition of organisms from their marine ancestors to a land existence. The need to consume a significant amount of products rich in plant components was accompanied by consuming lipophilic toxins, plant hormone-like phytoestrogens with long half-lives.

To protect against exogenous and endogenous metabolites with possible toxic effects, nature had to create systems for their neutralization, which led to the birth of biotransformation enzymes – the cytochrome P450 system. The series of enzymes were so named because they absorbed ultraviolet light at 450 nm in reduction and interaction with SO (also called monooxygenases or oxidoreductases) [2, 3]. Biotransformation reactions were discussed quite actively half a century ago [3, 4].

The spectrum of their metabolic capabilities is usually very wide to ensure and maintain homeostasis, practically due to the presence in every tissue, mainly in the liver, intestines, lungs, and kidneys, in separate areas of the brain, that is, a kaleidoscope of enzymes is formed [5]. First of all, the protection response is ensured through the genetic polymorphism of an individual person, his genetic code, and its implementation, for example, during antidepressant therapy [6]. The pharmacological program for drugs, developing them as signalling molecules, practically borrow these natu-

ral aspects and imitates their work in humans, intending to precisely control their fate in the body: through the right choice, the correct dose and time, and individual genetics [7].

A generalization of these reactions can be defined as the goals of detoxification.

Goals of biotransformation:

- biotransformation systems perform the role of the first barrier in the ways of the influence of chemicals of endogenous and exogenous origin on the cell;
- the need to metabolize many endogenous substances – steroids, neurosteroids, metabolites of arachidonic acid, signalling molecules;
- the need to metabolize exogenous substrates – food products, medicines, toxins, mainly lipophilic compounds;
- the expediency of removing lipophilic molecules that cross membranes and remain in cells for a long time;
- change the structure of the lipophilic molecule by converting it into a water-soluble form for excretion from the body [2, 8].

Several problems of biotransformation arise on the way to the implementation of these metabolic transformations:

- the properties of lipophilic molecules contribute to the fact that cells retain these substances for a long time, sometimes for a lifetime, which requires control over their balance (formation and excretion);
- the stages of biotransformation are called I (oxidation), II (conjugation – addition of water-soluble substances – these can be sugars (glucuronic acid), salts (sulfates), or amino acids, III phases (efflux pump); all this contributes to the fastest and most effective elimination chemicals from the body into the urine.

The structure of the CYP450 enzyme system:

- it is a multi-enzyme protein complex embedded in the phospholipid matrix of microsomal membranes; therefore, its activity depends on membrane phospholipid components;
- this hemoprotein has hydrophobic properties;
- the amount of CYP450 depends on the response to the introduction of various stimuli, specific for individual variants of CYP (interaction is possible even with one substrate) due to the activation of the gene code;
- it is this specificity to stimulants that determines the presence of multiple forms of CYP;
- for the functioning of the system, the presence of NADPH-cytochrome P450-reductase, which transports electrons (monooxygenase reaction) and phospholipids in microsomes, is necessary;
- differences in the sequence of amino acids in the polypeptide chain of the hemoprotein indicate the presence of genetic control of its synthesis by various genes;
- different forms of cytochrome P450 protein can have the same molecular weight and some immunological similarity [9, 10].

The aim of the study.

To generalize the current ideas about the biological significance of biotransformation enzymes within the enzymatic system of cytochromes P450 as metabolizers of pharmacotherapeutic agents in the human body.

Object and research methods.

An informative scientific search was conducted among literature sources devoted to the analysis of

genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes, which determines the results of pharmacotherapy from efficacy to toxicity, by reviewing monographs, review articles, and international recommendations, in the context of evidence-based medicine research.

Main part.

The concept of "pharmacogenetics" was proposed by Vogel in 1959 [11, 12]; over the last decades, it was successfully supplemented in the publication of the first World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics (2012) [13]. The available amount of cytochrome in the membranes can be changed both in the direction of its increase (enzyme induction) and decrease (inhibition, depression) [14].

Meanwhile, attention to genetic control in the context of pharmacogenetics is still in its initial state, given the multitude of variants of gene polymorphisms [15]. On the examples of modern correction of diseases of the nervous system, which occupy high places among their prevalence [16, 17], several spectrums of the response of genes to pharmacological intervention are proposed. They include the following options:

- genes of disease pathogenesis (pathogenic genes) directly
- genes of the mechanism of drug action (mechanistic genes)
- genes of drug metabolism (metabolic genes)
- genes for drug transport (transporter genes)
- pleiotropic genes participate in multifaceted cascades and metabolism in the body [17, 18].

Therefore, in the current conditions of human existence, the increase of stressful situations and depressive states, and its role in the effectiveness and safety of medicines directly involving cytochromes P450, should be illustrated by examples of the participation of genetic control [16, 17]. Variants of the interaction of detoxification enzymes through genetic mechanisms with different metabolites and drugs vary widely for various cytochromes P450. They confirm their individuality [9, 10] and show age, gender, circadian and ethnic differences [19]. Therefore, it is clear that each drug is metabolized following the subject's genetic profile during his life [11, 20].

Some of the properties of particular forms of detoxification enzymes have been summarized in scientific sources for almost half a century.

Features of CYP1A1. The induction process has been known since the 1960s, but the first steps towards understanding these effects were obtained in 1970. When reacting with a known potent toxin – dioxin (TCDD), the latter enters the cytoplasm of cells to the receptor complex – ligand-bound subunit and protein (HSP-90)., known as the aryl hydrocarbon receptor (Ah-receptor), later this complex (TCDD/Ah) migrates to the cell nucleus, leaves the heat shock protein in the cytoplasm, but in the nucleus forms a heterodimer with the nuclear protein ARNT, which already binds to specific sequences for DNA and express the formation of CYP1A1. This effect begins a few hours after exposure to the toxin or drug, but takes several days to reach the maximum expression of CYP. According to this mechanism, polycyclic hydrocarbons, heterogeneous amines, and omeprazole are metabolized in cells. But the meeting with them can really be minimal, because this SUR is mostly "turned off", "sleeping", in the absence of inductors [1].

Features of CYP1A2. On the contrary, the induction of CYP1A2 has toxicological significance in the lungs: in Clara cells, which are at the forefront of detoxifying pollutants in the air. In these cells, the smooth endoplasmic reticulum occupies almost half of the volume. It is stimulated by nicotine in the formation of reactive epoxides, free oxygen radicals – for "attack" on DNA, especially carcinogens (for example, nitrosamines) [1, 11].

Features of the CYP2C19 gene: it has nine exons, exist on chromosomes 10q24 and 1q24.3, is synthesized in the liver and affects almost 500 drugs: among them, 281 are substrates, 263 are inhibitors (72 weak, 127 moderate and 64 strong) and 23 are inducers CYP2C19 [11].

Features of CYP2B6, 2C8, 2C9 and 3A4. They are significantly different from group 1A. Their inducers can be phenobarbital, primidone, phenytoin, and rifampicin. These cytochromes are controlled by a nuclear receptor (constitutive receptor – CAR), which constantly stimulates the expression of CYP. It controls the cytochrome coactivator SRC-1 and binds to the retinoic acid X receptor before meeting with DNA. The effect of inducers on CAR/SRC-1 regulates the vital everyday metabolism of xenobiotics and endogenous substrates. Interestingly, the CYP2C9 gene (with nine exons on chromosome 10q24) is mainly expressed in hepatocytes. More than 600 drugs are associated with its metabolism: 311 act as substrates, 375 are inhibitors of various strengths (in three variants), and 41 are inducers. Warfarin levels depend on CYP2C9, and the enzyme's activity is also different in brain lesions [11].

CYP2E1: essential for the metabolism of other substrates and drugs – isoniazid, paracetamol, hepatotoxins – CCl₄, carcinogens (benzene, vinyl chloride, trichlorethylene), as well as for ethanol, acetone, pyridine, protects the central nervous system in diabetes, starvation. The effect of inducers can increase the number of detoxification enzymes ten times [1, 11].

Features of CYP3A4/5 induction: a gene with 13 exons, on chromosome 7q21.1, prevails in the liver, where these enzymes have a sufficient concentration, which is why they interact with a significant number of different groups of drugs – more than 1900, among them 1033 – substrates, 696 – inhibitors of different strengths and 241 – Cyp3A4 enzyme inducers. Moreover, for European populations, 82.7% prevail as extensive, 15.9% moderate, and 1.4% ultra-rapid metabolizers (steroids, macrolides, rifampicin, antifungal azoles, barbiturates, pesticides, etc.). The sensory nuclear receptor (NR11 or PXR – pregnane X receptor) binds to the xenobiotic and further activates the PXR gene, which reacts with various inducers. It also has an analogue SXR – a sensitive receptor for steroids; further, the PXR/substrate complex binds to another nuclear receptor (RXR-retinoic acid receptor, this heterodimer affects the 3A4 gene (ER6 element). So, there is a rather complex regulation, and interleukins negatively regulate PXR and CAR (steroid balance) [1].

3A4 inducers accelerate the elimination of oral contraceptive ethyl estradiol, corticosteroids, and antiviral drugs (ritonavir, nevirapine, and indanavir). Attention should be paid to the following interaction: Hypericum is an activator of the PXR receptor, induces CYP3A4 and 2C9, can double in 14 days (900 mg/day) the elimination of, for example, alprazolam; it requires attention regard-

ing long-term reception of Hypericum!!! Therefore, the recommendations add: the need to clarify the patient's medical history regarding herbal preparations before prescribing antidepressant therapy [12, 16].

Cytochrome CYP2D6: debrisoquine hydroxylase is a gene with nine exons on chromosome 22q13.2. One hundred forty-one allelic variants of this cytochrome are known, so different alleles provide phenotypes of extensive, moderate, weak and ultra-fast metabolism of enzyme substrates, respectively. It is essential to detoxify tricyclic antidepressants, neuroleptics, benzodiazepines, citalopram, some beta-blockers, and SSRIs. However, it has a small percentage of existence among other cytochromes [21, 22], but it is essential in future genetic control in psychiatry and addiction clinics [23, 24]. According to the database [13], the following are calculated among the 982 preparations of this cytochrome: 371 are substrates, more than 300 are inhibitors, and 18 are inducers. It is known that the variability of the polymorphism also exists in healthy individuals: extensive metabolizers up to 55.7%, moderate – 34.7%, slow 2.3% and ultra-fast 7.3%; among patients with depression, they are 64.7, respectively; 27.3; 4.8 and 3.1%, and may differ in ethnic groups. For example, for Europeans and Africans, the slow metabolism (7.8-6.7%), with a north-south gradient, greatly exaggerates the low type of activity in the Near East (0.94%) [11, 12].

The examples of individual representatives of the variety of cytochrome P450 enzymes undoubtedly testify to the profound natural adaptations of living organisms through intracellular, intranuclear genetic control mechanisms. Therefore, the terms of the action of inducers or inhibitors of the activity of these enzymes and their effectiveness are quite individual and variable.

Moreover, the direct determination in clinical practice of genetic polymorphism of P450 cytochromes does not yet provide a typical and expected response of a specific organism to the proposed variant of pharmacotherapy with a drug. In the future, most of the additional effects that determine this final individual result, changes in known or expected manifestations of pharmacotherapy, should be mentioned. Therefore, as stated above, the heterogeneity of the primary genetic nature of the activity of biotransformation enzymes of drugs is most important. They are modified by the influence of drugs that may have the properties of enzyme inducers or inhibitors [25].

In a recent review by R. Cacabelos (2020), the possibilities of scientific perspective in-depth studies of genetic polymorphism of biotransformation enzymes are widely covered. Thus, they extend to the genetic analysis of depression and Alzheimer's disease: in the manifestations of metabolic, transport, pleiotropic genes and their effects on the results of therapy with antidepressants (remodulated by about 600 genes), psychotropic drugs (associated with 100 genes) [20, 26].

Genetic control of cytochromes will undoubtedly differ in different ethnic and population groups. It may unexpectedly level out the positive expected effect of ther-

apy in a specific region of medical institutions. It may also depend on the ethnic population [26], gender, age [27], and body weight of the patient [28, 29, 30]. The general medical assessment of the patient's condition complicates the situation: different etiological factors are possible, even for the same diagnosis, with various manifestations of comorbidity. The previous anamnesis of therapy, in which there were underestimated variants of the interaction of drugs, is essential. It has been emphasized that patients with a neurological profile, such as dementia, can use more than 6-12 drugs per day, predicting risks of interaction and adverse reactions [31].

It is essential that the termination of pharmacotherapy against the background of the effect of the inducer after several days causes the drug's accumulation to the toxicity level. Due to the lack of gradual correction of the dose, it is desirable to consider such a situation.

To these medical component characteristics of the patient, it is necessary to add social differences: behavioural phenotype, signs of aggressive habits to drugs, alcohol, smoking, and eating habits. Social diversity is essential (both the patient's income and the country's status), and the lack of access of doctors to modern high technologies. The therapy results are formed against the patient's psychological characteristics (degree of compliance, depression, anxiety, hypochondria, etc.). The given list can play the role of masking effects on the effectiveness of therapy or, on the contrary, manifestations of toxicity and unwanted drug reactions. The heterogeneity of therapy results can be evidenced by some contradictions in the results of meta-analyses, even among quantitatively significant evidence-based medicine trials, and even with careful pre-selection of patients according to the indications for participation in the study because they reflect the heterogeneity mentioned above of patients.

Conclusions.

The literature review covers essential information on the existing genetic polymorphism of enzyme systems of biotransformation (detoxification) – cytochromes P450 in the human body, presented in scientific sources over the last several decades of search.

Doctors should consider these features during the pharmacotherapy of diseases to prevent both ineffective and toxic responses of the body to drugs.

Prospects for further research.

Referral of the patient to the diagnosis of genetic polymorphism of cytochromes should be more critical in the real practice of pharmacotherapy in current conditions. Implementation of a pharmacogenomics strategy for personalized medicine will serve as a helpful asset for monitoring optimal therapy.

КОНТРОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ФЕРМЕНТІВ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЦИНИ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

dr_yakovleva@meta.ua

Огляд літератури віддзеркалює сучасні уявлення щодо значення ферментативних систем цитохрому Р450 для детоксикації ендогенних (гормонів, сигнальних молекул, нейротрансмітерів) та екзогенних субстратів (продукти харчування, лікарські засоби, токсини), особливо для перетворення ліпофільних молекул у водорозчинні форми для виведення із організму. Цілі біотрансформації відповідають потребі організму видалити ендо – та екзогенні, переважно ліпофільні молекули, що перетинають та утримуються в клітинних мембранах, необхідність забезпечити трансформацію молекул у водорозчинну форму. За структурою цитохрому Р450 – мультиферментний білковий комплекс, вбудований у фосфоліпідний матрикс мікросом. Окремі стимули викликають специфічну для різних варіантів ферментів відповідь, яка залежить від генетичного контролю. Генетичний поліморфізм забезпечує індивідуальну чутливу реакцію детоксикації різних молекул в організмі. В той же час реальне впровадження в лікарську практику методів генетичного спостереження залишається на недостатньому рівні. Тим більше, що різні варіанти генів можуть охоплювати як патогенез захворювання, так і окремі фази фармакологічного втручання (механізм дії лікарських засобів, їх транспорт та виведення, взаємодію з ліками та небажані побічні реакції). Формування ферментів цитохрому Р450 обумовлено генетичним контролем їх експресії в тканинах та органах, причому ця регуляція індивідуальна і може значно коливатися за рівнями активності (від мінімальної до надшвидкої). Наведено деякі варіанти генетичного поліморфізму цитохрому Р450, які найбільш активно впливають на метаболізм лікарських засобів. Розуміння цих реакцій при проведенні генетичного аналізу у пацієнтів дозволяє варіювати адекватні дозові режими, прогнозувати результати для отримання безпечної, ефективної фармакотерапії та попередження токсичної дії ліків.

Ключові слова: фармакогенетика, цитохром Р450, поліморфізм ферментів.

Зв'язок публікації із плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри клінічної фармації і клінічної фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Ефективність та безпека хіміотерапевтичних засобів і метаболічних коректорів в умовах коморбідної патології», номер державної реєстрації 0119U000069.

Вступ.

Науковий та технічний прогрес в медицині стрімко доповнює наше традиційне розуміння біології людини та перспективи оптимального, адекватного її індивідуальним особливостям втручання в організм через застосування лікарських засобів (ЛЗ).

Фармакотерапію можна розглядати як «компроміс між позитивним та негативним впливом на пацієнта», за думкою автора монографії «Human Drug Metabolism» Coleman M.D. [1]. Для збереження адекватної відповіді на терапію, концентрація ЛЗ повинна бути в межах терапевтичного вікна та терапевтичного індексу. Прогрес фармакології останні роки сприяв збільшенню на ринку відносно безпечних ЛЗ, але зберігається достатня кількість препаратів із вузькими цими параметрами (варфарин, фенітоїн, карбамазепін, теофіліни, вальпроат тощо), тому виникає питання реакції організму на їх знешкодження, через виведення та досягнення зменшення концентрацій. Такі спроби організму повинні забезпечити існування дози ЛЗ саме в межах терапевтичного вікна, тобто в діапазоні його фармакологічної активності без токсичності (якщо концентрації його виходять за межі його верхнього рівня) [1]. Необхідно пам'ятати, що «певною мірою терапевтичне вікно є унікальним

для кожного пацієнта», на тлі величезних варіацій його чутливості до дії ЛЗ [1].

Яким чином формується цей унікальний захист?

Можливості організму до знешкодження субстратів формувалися мільйонами років існування життя на планеті Земля. Припускають, що прискорення цих процесів в еволюції відбувалося на тлі переходу організмів від їхніх морських предків до наземного існування. Необхідність вживати значну кількість, багатих рослинними компонентами продуктів, супроводжувалась споживанням ліпофільних токсинів, рослинних гормонально подібних фітоестрогенів, з тривалими періодами напіврозпаду.

Для захисту від екзогенних та ендогенних метаболітів з можливими токсичними ефектами природа повинна була створювати системи їх знешкодження, що і привело до народження ферментів біотрансформації – системи цитохромів Р450. Серія ферментів була так названа, тому що вони поглинали ультрафіолетове світло при 450 нм, на шляхах відновлення та взаємодії з СО (їх також називають монооксигеназами або оксидоредуктазами) [2, 3]. Достатньо активно реакції біотрансформації обговорювалися вже півстоліття тому [3, 4].

Спектри їх метаболічних можливостей звичайно дуже широкі, для забезпечення та збереження гомеостазу, практично за рахунок присутності в кожній тканині, переважно в печінці, кишечнику, легенях, нирках, в окремих зонах мозку, тобто складається калейдоскоп ферментів [5]. Насамперед, захист-відповідь забезпечується через генетичний поліморфізм індивідуальної людини, її генетичний код, його реалізацію, наприклад, при терапії антидепресантами [6]. Фармакологічна програма для ЛЗ, розробля-

ючи їх як сигнальні молекули, практично запозичує ці природні аспекти та імітує їх роботу у людини, з метою точного контролю над їх судьбою в організмі: через правильний вибір, правильну дозу та час, індивідуальну генетику [7].

Узагальнення цих реакцій можна визначити як цілі детоксикації.

Цілі біотрансформації:

- системи біотрансформації виконують роль першого бар'єру на шляхах впливу хімічних речовин ендогенного та екзогенного походження на клітину;
- необхідність метаболізувати багато ендогенних речовин – стероїдів, нейростероїдів, метаболітів арахідонової кислоти, сигнальних молекул;
- потреба метаболізувати екзогенні субстрати – продукти їжі, лікарські засоби, токсини, переважно ліпофільні сполуки;
- доцільність видалити ліпофільні молекули, які перетинають мембрани та надалі тривало знаходяться в клітинах;
- змінити структуру ліпофільної молекули шляхом переведення її у водорозчинну форму для виведення з організму [2, 8].

На шляхах реалізації цих метаболічних перетворень виникають кілька проблем біотрансформації:

- властивості ліпофільних молекул сприяють тому, що клітини утримують ці речовини тривало, інколи все життя, що потребує контролю за їх балансом (утворенням та виведенням);
- етапи біотрансформації називаються I (окиснення), II (кон'югація – приєднання водорозчинних речовин – це можуть бути цукри (глюкуронова кислота), солі (сульфати), або амінокислоти, III фази (ефлюксний насос); все це сприяє найшвидшому та ефективному виведенню хімічних речовин з організму в сечу.

Структура системи ферментів CYP450:

- це мультиферментний білковий комплекс, вбудований в фосфоліпідний матрикс мікосомальних мембран; тому його активність залежить від мембранних фосфоліпідних компонентів;
- цей гемопротеїд має гідрофобні властивості;
- кількість CYP450 залежить від відповіді на введення різних стимулів, специфічних щодо окремих варіантів CYP (можлива взаємодія навіть з одним субстратом) через активацію генокоду;
- саме ця специфічність до стимуляторів і обумовлює наявність множинних форм CYP;
- для функціонування системи необхідна наявність в мікосомах НАДФ-Н-цитохром P450-редуктази, від якої транспортуються електрони (монокисгеназна реакція), та фосфоліпіди;
- відмінності в послідовності амінокислот в поліпептидному ланцюжку гемопротеїду свідчать про наявність генетичного контролю його синтезу різними генами;
- різні форми білка цитохрому P450 можуть мати однакову молекулярну масу, деяку імунологічну схожість [9, 10].

Мета дослідження.

Узагальнити сучасні уявлення щодо біологічного значення ферментів біотрансформації в межах ферментативної системи цитохромів P450, в якості метаболізаторів фармакотерапевтичних засобів в організмі людини.

Об'єкт і методи дослідження.

Проведено інформаційний науковий пошук серед джерел літератури, присвячених аналізу генетичного поліморфізму ферментів цитохромів P450, який визначає результати фармакотерапії від ефективності до токсичності, шляхом ознайомлення з монографіями, оглядовими статтями, міжнародними рекомендаціями, в умовах досліджень доказової медицини.

Основна частина.

Концепція «фармакогенетики» була запропонована Фогелем в 1959 році [11, 12], за останні десятиріччя вона успішно доповнена у виданні першого Всесвітнього керівництва щодо використанні ліків та фармакогенетиці (World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics, 2012) [13]. Наявна кількість цитохрому в мембранах може бути змінена як в сторону його збільшення (індукція ферменту), так і зменшення (інгібіція, депресія) [14].

Між тим, увага до генетичного контролю в умовах фармакогенетики все ще знаходиться в початковому стані, з урахуванням безлічі варіантів поліморфізму генів [15]. На прикладах сучасної корекції захворювань нервової системи, що займають високі місця серед їх розповсюдженості [16, 17], пропонується декілька спектрів відповіді генів на фармакологічне втручання, вони охоплюють наступні варіанти:

- безпосередньо гени патогенезу захворювання (патогенні гени)
- гени механізму дії ліків (механістичні гени)
- гени метаболізму ліків (метаболічні гени)
- гени транспорту ліків (гени переносників)
- плейотропні гени, що приймають участь в багатогранних каскадах та метаболізмі в організмі [17, 18].

Отже, в сучасних умовах існування людства, збільшення стресових ситуацій та депресивних станів саме на прикладах участі генетичного контролю слід проілюструвати його роль в ефективності та безпеці лікарських засобів, безпосередньо за участю цитохромів P450 [16, 17]. Варіанти взаємодії ензимів детоксикації через генетичні механізми з різними метаболітами та ліками широко змінюються для різних цитохромів P450, вони підтверджують їх індивідуальність [9, 10], вони демонструють вікові, статеві, циркадні та етнічні відмінності [19]. Тому зрозуміло, що кожний лікарській засіб метаболізується у відповідності з генетичним профілем суб'єкта протягом його життя [11, 20].

Деякі з властивостей окремих форм ферментів детоксикації підсумковані в наукових джерелах вже майже півстоліття.

Особливості CYP1A1. Процес індукції був відомим з 1960 років, але перші кроки до розуміння цих впливів отримано в 1970. При реакції з відомим сильним токсином – діоксином (TCDD) останній потрапляє в цитоплазму клітин до рецепторного комплексу – лігандів зв'язана субодинаця та протеїн (HSP-90), відомого як aryl hydrocarbon receptor (Ah-receptor), надалі цей комплекс (TCDD/Ah) мігрує до ядра клітин, залишає білок теплового шоку в цитоплазмі, але в ядрі утворює гетеродимер з ядерним протеїном ARNT, який вже зв'язується із специфічними послідовностями для ДНК та експресують утворення CYP1A1. Цей ефект починається через декілька годин після впливу токсину або ЛЗ, але займає декілька

днів для досягнення максимальної експресії СУР. За таким механізмом в клітинах метаболізуються поліциклічні вуглеводні, гетерогенні аміни, омепразол. Але зустріч з ними реально може бути мінімальна, тому що цей СУР переважно «виключений», «сплячий», при відсутності індукторів [1].

Особливості СУР1А2. Навпаки, індукція СУР1А2 має токсикологічне значення в легенях: в клітинах Клара, які в авангарді детоксикації поллютантів у повітрі. В цих клітинах майже половина обсягу займає гладенький ендоплазматичний ретикулум, він стимулюється ніотином щодо утворення реактивних епоксидів, вільних радикалів кисню – для «атаки» на ДНК, особливо до канцерогенів (наприклад, нітрозаміни) [1, 11].

Особливості гену СУР2С19: має 9 екзонів, існує на 10q24 та 1q24.3 хромосомах, синтезується в печінці та впливає майже на 500 препаратів: серед них 281 – субстрати, 263 – інгібітори (72 слабких, 127 помірних та 64 сильних) і 23 – індуктори СУР2С19 [11].

Особливості СУР2В6, 2С8, 2С9 та 3А4. Вони значно відрізняються від групи 1А, їх індукторами можуть бути фенобарбітал, примідон, фенітоїн, рифампіцин. Ці цитохроми контролюються ядерним рецептором (конституційний рецептор – CAR), який постійно стимулює експресію СУР. Він управляє цитохромом з коактиватором SRC-1, та зв'язаний з Х-рецептором ретинової кислоти до зустрічі з ДНК. Вплив індукторів на CAR/SRC-1 регулює життєво важливий повсякденний метаболізм ксенобіотиків та ендогенних субстратів. Цікаво, що ген СУР2С9 (з 9 екзонами на 10q24 хромосомі) переважно експресується в гепатоцитах, більше як 600 препаратів пов'язані з його метаболізмом: 311 діють як субстрати, 375 – інгібітори різної сили (в трьох варіантах) та 41 – індуктори. Рівні варфарину залежать від СУР2С9, також активність ферменту різна при ураженнях головного мозку [11].

СУР2Е1: важливий для метаболізму інших субстратів та ЛЗ – ізоніазиду, парацетамолу, гепатотоксинів – CCl₄, канцерогенів (бензол, вінілхлорид, трихлоретилен), а також для етанолу, ацетону, піридину, захищає ЦНС при діабеті, голодуванні. Вплив індукторів може сприяти збільшенню кількості ферментів детоксикації в десятках разів [1, 11].

Особливості індукції СУР3А4/5: ген з 13 екзонами, на 7q21.1 хромосомі, переважає в печінці, де ці ферменти мають достатню концентрацію, тому і взаємодіють із значною кількістю різних груп ліків – більше 1900, серед них 1033 – субстрати, 696 – інгібітори різної сили та 241 – індуктори ферменту СУР3А4. Причому для європейських популяцій 82,7% переважають як екстенсивні, 15,9% проміжні та 1,4% – ультрашвидкі метаболізатори (стероїди, макроліди, рифампіцин, протигрибкові азоли, барбітурати, пестициди тощо). Сенсорний ядерний рецептор (NR11 або PXR – рецептор прегнана Х) з'єднується з ксенобіотиком, надалі активує ген PXR, що реагує із різними індукторами, він також має аналог SXR – чутливий рецептор до стероїдів; надалі комплекс PXR/субстрат зв'язується з іншим ядерним рецептором (RXR-рецептором ретинової кислоти, цей гетеродимер впливає на ген 3А4 (елемент ER6). Отже, наявна достатньо складна регуляція, причому інтерлейкіни негативно регулюють PXR та CAR (баланс стероїдів) [1].

Індуктори 3А4 прискорюють виведення орального контрацептиву етил – естрадіолу, також кортикостероїдів, протівірусних ЛЗ (ритонавір, невірапін, інданавір). Слід звернути увагу щодо наступної взаємодії: Звіробій – активатор рецептора PXR, індуктує СУР3А4 та 2С9, може вдвічі за 14 днів (900 мг/добу) збільшити виведення, наприклад, алпрозолама; це потребує уваги щодо тривалого прийому Звіробію!!! Отже, в рекомендаціях додається: необхідність уточнювати анамнез пацієнта щодо фітопрепаратів до призначення терапії антидепресантами [12, 16].

Цитохром СУР2Д6: дебризохін-гідроксилаза – ген з 9 екзонами, на 22q13.2 хромосомі, відомо 141 алельних варіантів цього цитохрому, тому різні алелі забезпечують фенотипи відповідно екстенсивного, проміжного, слабого та ультрашвидкого метаболізму субстратів ферменту. Він дуже важливий для детоксикації трициклічних антидепресантів, нейролептиків, бензодіазепінів, циталограма, деяких бета-блокаторів, C133С, хоча має незначний відсоток існування серед інших цитохромів [21, 22], але дуже важливий при майбутньому генетичному контролі в клініках психіатрії та наркології [23, 24]. За базою даних [13], серед 982 препаратів цього цитохрому розраховано: 371 – субстрати, більше 300 – інгібітори, 18 – індуктори. Відомо, що варіабельність поліморфізму існує і у здорових осіб: екстенсивні метаболізатори до 55,7%, проміжні – 34,7%, повільні 2,3% та ультрашвидкі 7,3%; серед пацієнтів з депресіями вони відповідно складають 64,7; 27,3; 4,8 та 3,1%, та можуть відрізнятися в етнічних групах. Наприклад, для європейців та африканців повільний метаболізм (7,8-6,7%), із градієнтом північ-південь, значно перебільшує низький тип активності в умовах Близького Сходу (0,94%) [11, 12].

Наведені приклади окремих представників різноманіття ферментів цитохромів P450 безперечно свідчать щодо глибинних природних пристосувань живих організмів через механізми внутрішньоклітинного, внутрішньоядерного генетичного контролю. Тому і терміни дії індукторів або інгібіторів активності цих ферментів, їх ефективність достатньо індивідуальні та варіабельні.

Більш того, безпосередньо визначення в клінічній практиці генетичного поліморфізму цитохромів P450 ще не забезпечує типову та очікувану відповідь конкретного організму на запропонований варіант фармакотерапії лікарським засобом. Надалі слід згадати більшість додаткових впливів, що визначають цей кінцевий індивідуальний результат, зміни відомих або очікуваних проявів фармакотерапії. Отже, як наведено вище, перед усім має значення неоднорідність первинної генетичної природи активності ферментів біотрансформації ліків, вони модифікуються впливом препаратів, що можуть мати властивості індукторів чи інгібіторів ферментів [25].

В нещодавньому огляді R. Sacabelos (2020) широко висвітлюються можливості наукових перспективних поглиблених досліджень генетичного поліморфізму ферментів біотрансформації. Так, вони розповсюджуються на генетичний аналіз депресій, хвороби Альцгеймера: в проявах метаболічних, транспортних, плейотропних генів та їх впливах на результати терапії антидепресантами (ремодулю-

ються біля 600 генами), психотропними засобами (асоціюються з 100 генами) [20, 26].

Генетичний контроль цитохромів безумовно буде відрізнятися в різних етнічних, популяційних групах, може несподівано нівелювати позитивний очікуваний ефект терапії в конкретному регіоні лікарських установ. Він також може залежати від етнічної популяції [26], статі, віку [27], маси тіла пацієнта [28, 29, 30]. Ускладнює ситуацію загальна медична оцінка стану хворого: можливі різні етіологічні фактори навіть однакового діагнозу, наявність різноманітних проявів коморбідності. Має значення попередній анамнез терапії, в якому були присутні недооцінені варіанти взаємодії лікарських засобів. Підкреслено, що хворі неврологічного профілю, наприклад, з деменцією можуть застосовувати більше як 6-12 лікарських засобів за день, прирікаючи ризики взаємодії та побічних реакцій [31].

Важливо, що припинення фармакотерапії на тлі дії індуктора через декілька днів викликає накопичення лікарського засобу до рівня токсичності, через відсутність поступової корекції дози, бажано враховувати таку ситуацію.

До цих медичних складових характеристик пацієнта необхідно додати і соціальні відмінності: фенотип поведінки, ознаки агресивних звичок до наркотиків, алкоголю, паління, характер харчування. Має значення соціальна різноманітність (як доходи хворого, так і статус країни), відсутність доступу лікарів до сучасних високих технологій. Результати терапії формуються на тлі ще і психологічних особливостей

пацієнта (ступінь комплайенсу, депресія, тривога, іпохондрія тощо). Наведений перелік може грати роль маскуючих впливів на ефективність терапії або, навпаки, прояви токсичності та небажаних лікарських реакцій. Свідком неоднорідності результатів терапії можуть бути деякі протиріччя в наслідках метааналізу, навіть серед значних за кількісними обсягами трайлів доказової медицини, і навіть при ретельному попередньому відборі пацієнтів за показаннями до участі в дослідженні, тому що вони віддзеркалюють зазначену вище неоднорідність пацієнтів.

Висновки.

Огляд літератури охоплює значну інформацію щодо існуючого генетичного поліморфізму ферментних систем біотрансформації (детоксикації) – цитохромів P450 в людському організмі, представлену в наукових джерелах за останні декілька десятиріч пошуку.

Розуміння цих особливостей повинно бути враховано лікарями при фармакотерапії захворювань, для попередження як неефективної, так і токсичної відповіді організму на лікарські препарати.

Перспективи подальших досліджень.

Направлення пацієнта на діагностику генетичного поліморфізму цитохромів повинно займати більше значення в реальній практиці фармакотерапії в сучасних умовах. Впровадження стратегії фармакогеноміки для персоналізованої медицини слугуватиме корисним надбанням моніторингу оптимальної терапії.

References / Література

1. Coleman MD. Human Drug Metabolism. John Wiley&Sons; 2005. 265 p.
2. Ameliaz Z, Narbonne JF. Cytochrome P-450, Biochemistry, Biophysics and Environmental Implications. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982. Chapter, Interaction of xenobiotics and nutritional factors with drug metabolizing enzyme system; p. 63-66.
3. Masters BSS, Okita RT. Hepatic cytochrome P-450 Monooxygenases. Int. Encyclopedia of Pharmac. Ther., Section 108. Oxford – New York-Toronto-Sydney-Paris-Frankfurt: Pergamon Press; 1982. Chapter, The history, properties and function of NADPH-cytochrome P-450 reductase. p. 343-359.
4. Coon MJ. Drug metabolism by cytochrome P-450: progress and perspectives. Drug Metab Disp. 1981;1:1-4.
5. Nebert DW, Nebishi H. Multiple forms of cytochrome P-450 and the importance of molecular biology and evolution. Biochem Pharmacol. 1982;31: 2311-2317.
6. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. J Psychopharmacol. 2014;28:133-41.
7. Bielinski SJ, Sauver JL, Olson JE, Larson NB, Black JL, Scherer SE, et al. Cohort Profile: The right drugs, right dose, right time: using genomic data to individualize treatment protocol (RIGHT Protocol). Int J Epidemiol. 2020;49(1):23-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dys123>.
8. Wiebel FJ. Activation and inactivation of carcinogens by microsomal monooxygenases: Modification by benzoflavones and polycyclic aromatic hydrocarbons. Carcinogenesis: Modifiers of Chemical Carcinogenesis. N.Y.: Raven Press. 1980;5:57-84.
9. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41.
10. Tracy TS, Chaudhry AS, Prasad B, Thummel KE, Schuetz EG, Zhong X. Interindividual variability in cytochrome p450-mediated drug metabolism. Drug Metab Dispos. 2016;44(3):343-351. DOI: [10.1124/dmd.115.067900](https://doi.org/10.1124/dmd.115.067900).
11. Cacabelos R, Torrellos C. Pharmacogenomics of antidepressants. J Psychiatr Depress Anxiety. 2015;1:001-42. DOI: [10.24966/PDA-0150/100001](https://doi.org/10.24966/PDA-0150/100001).
12. Cacabelos R. The metabolomics paradigm of pharmacogenomics in complex disorders. Metabolomics. 2012;2:119.
13. Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. Corunna: EuroEsper Publishing; 2012. 2944 p.
14. FDA. Drug Development and Drug Interaction / Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. FDA; 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drugs-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#table3-3>.
15. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. 2001;409:860-921.
16. Cacabelos R, Martinez-Bouza R, Carril JC, Fernandez-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, et al. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders. Curr Pharm Biotechnol. 2012;13:674-725.
17. Cacabelos R. Pharmacogenomics of Central Nervous System (CNS) drugs. Drug Dev Res. 2012;73:461-476.
18. Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics of major depressive disorders top genes and pathways toward clinical applications. Curr Psychiatry Rep. 2015;17:50.
19. Cacabelos R, editor. Pharmacoeugenetics. Oxford: Academic Press / Elsevier; 2019. Chapter, Epigenetics and pharmacoeugenetics of age-related neurodegenerative disorders; p. 903-950.
20. Cacabelos R. Pharmacogenomics of cognitive dysfunction and neuropsychiatric disorders in dementia. Int J Mol Sci. 2020;21:3059. DOI: [10.3390/ijms21093059](https://doi.org/10.3390/ijms21093059).
21. Gonzalez FJ, Vilbois F, Hardwick JP, McBride OW, Nebert DW, Gelboin HV, et al. Human debrisoquine-4-hydroxylase (P450IID1): cDNA and deduced amino acid sequence and assignment of the CYP2D locus to chromosome 22. Geonomics. 1988;2(2):174-179.

22. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. CYP2D6 allele nomenclature [Internet]. 2013. Available from: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>.
23. Muller DJ, Kekin I, Kao AC, Bradl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(5):554-71.
24. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-34.
25. Eugene AR. Optimizing drug selection in psychopharmacology based on 40 significant CYP2C19 – and CYP2D6-biased adverse drug reactions of selective serotonin reuptake inhibitors. *Peer J*. 2019;7:e7860.
26. Ma SI, Tang NLS, Wat KHY, Tang JHY, Lau KH, Lau CB, et al. Effect of CYP2D6 and Cyp3A4 genotypes on the efficacy of cholinesterase inhibitors in Southern Chinese patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2019;34:302-307.
27. Lavretsky H, Laird KT, Krauso-Sorio B, Heimberg SE, Yeargin J, Grzenda A, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of combined escitalopram and memantine for older adults with major depression and subjective memory complaints. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28:178-190.
28. Martins LB, Montese NM, Calarge C, Ferreira AVM, Teixeira AL. Pathways linking obesity to neuropsychiatric disorders. *Nutrition*. 2019;66:16-21.
29. Corfitsen HT, Krantz B, Larsen A, Drago A. Molecular pathway analysis associate alterations in obesity-related genes and antipsychotic-induced weight gain. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;17:1-12.
30. Ricardo-Silgado ML, Singh S, Cifuentes L, Decker PA, Gonzalez-Izundegui D, Moyer AM, et al. Association between CYP metabolizer phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a retrospective cohort study. *BMC Medicine*. 2022;20:261. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02433-x>.
31. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reaction. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:407-442.

КОНТРОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ФЕРМЕНТІВ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЦИНИ

Яковлева О. О., Жамба А. О., Гойна-Кардасевич О. Ю., Вітрук Т. К.

Резюме. Огляд літератури присвячено особливостям ферментативних систем цитохрому P450, які сформувалися в організмі людини протягом еволюції. Основні завдання цих систем: виводити з організму як ендogenous, так і екзогенні сполуки, особливо при фармакологічному втручанні. Таким чином організм контролює забезпечення ефективної дози лікарських засобів та захищає його від надлишкових рівнів концентрацій, тобто від проявів токсичності. Для системи цитохромів P450 (монооксигенази або оксидоредуктази) типовим є різноманіття їх структури та функцій, тобто саме генетичний поліморфізм. За останні десятиріччя значно розширився спектр наукових технологій, щодо визначення ролі цих ферментативних систем. Розроблено цілі, проблеми та особливості структури ферментів біотрансформації на шляхах метаболічних перетворень. В організмі людини активність ферментів цитохрому P450 може коливатися від низької до надтошвидкої, що забезпечує різні концентрації ліків, відповідно щодо їх ефективності та безпеки.

Наведено характеристики найбільш важливих цитохромів P450, що мають значення для біотрансформації різних груп лікарських засобів, особливо при ураженнях та фармакотерапії нервової системи: CYP1A1, 1A2, 2C19, 2C9, 2E1, 3A4, 2D6. Механізми дії окремих варіантів цитохромів доповнюються їх взаємодією з іншими метаболітами, що супроводжується як збільшенням (під впливом індукторів), так і зменшенням (при дії інгібіторів) їх активності. Акцентується увага на тому, що генетичний поліморфізм ферментів може значно варіювати, тому в популяціях спостерігаються розбіжності ефектів детоксикації ліків – від мінімальних метаболізаторів (на тлі повільних типів) до ультрашвидких активностей ферментів серед пацієнтів. Складність генетично обумовленої відповіді на лікарські засоби також може залежати від етнічних, статевих, вікових, психологічних, соціальних характеристик пацієнтів, від попереднього анамнезу фармакотерапії, наявності коморбідних станів. Діагностика генетичного поліморфізму цитохромів P450, розуміння його значення повинно ширше впроваджуватися в реальну клінічну практику, що дозволить прогнозувати оптимальну фармакотерапію відповідно до реальної індивідуальності пацієнтів.

Ключові слова: фармакогенетика, цитохром P450, поліморфізм ферментів.

CONTROL OF THE PHARMACOGENETICS OF ENZYMES' MEDICINE BIOTRANSFORMATION – A TOOL FOR PROVIDING PERSONALIZED MEDICINE

Yakovleva O. A., Zhamba A. O., Hoina-Kardasevich O. Y., Vitruk T. K.

Abstract. The review of the literature is devoted to the peculiarities of cytochrome P450 enzymatic systems, which were formed in the human body during evolution. The main tasks of these systems are to remove both endogenous and exogenous compounds from the body, especially during pharmacological intervention. In this way, the body controls the provision of an effective dose of medicines and protects it from excessive levels of concentrations, i.e. from manifestations of toxicity. For the system of cytochromes P450 (monooxygenase or oxidoreductase), the variety of their structure and functions is typical, that is, genetic polymorphism. In recent decades, the range of scientific technologies has significantly expanded to determine the role of these enzymatic systems. The goals, problems and features of the structure of enzymes of biotransformation on the pathways of metabolic transformations have been developed. In the human body, the activity of cytochrome P450 enzymes can range from low to super-fast, which provides different concentrations of drugs, respectively, in terms of their effectiveness and safety.

The characteristics of the most important cytochromes P450, which are important for the biotransformation of various groups of drugs, especially in the case of lesions and pharmacotherapy of the nervous system, are presented: CYP1A1, 1A2, 2C19, 2C9, 2E1, 3A4, 2D6. The mechanisms of action of certain variants of cytochromes are complemented by their interaction with other metabolites, which is accompanied by both an increase (under the influence of inducers) and a decrease (under the influence of inhibitors) of their activity. Attention is focused on the fact that the genetic polymorphism of enzymes can vary significantly, so there are differences in the effects

of drug detoxification in populations – from minimal metabolizers (on the background of slow types) to ultra-fast enzyme activities among patients. The complexity of the genetically determined response to drugs may also depend on the ethnic, gender, age, psychological, and social characteristics of the patients, on the previous history of pharmacotherapy, and the presence of comorbid conditions. Diagnostics of genetic polymorphism of cytochromes P450, understanding of their meaning should be more widely implemented in real clinical practice, which will allow predicting optimal pharmacotherapy according to the real individuality of patients.

Key words: pharmacogenetics, cytochrome P450, enzyme polymorphism.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Yakovleva O. A.: [0000-0001-8171-7414](https://orcid.org/0000-0001-8171-7414)^{AEF}

Zhamba A. O.: [0000-0003-2072-4973](https://orcid.org/0000-0003-2072-4973)^{DB}

Hoina-Kardasevich O. Y.: [0000-0002-7065-6078](https://orcid.org/0000-0002-7065-6078)^B

Vitruk T. K.: [0000-0001-7359-6042](https://orcid.org/0000-0001-7359-6042)^{DB}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Yakovleva Olha Oleksandrivna / Яковлева Ольга Олександрівна

National Pirogov Memorial Medical University / Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ukraine, 21018, Vinnytsya, 56 Pyrohova st. / Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Tel.: +380975870651 / Тел.: +380975870651

E-mail: dr_yakovleva@meta.ua

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 20.01.2023 / Стаття надійшла 20.01.2023 року
Accepted 05.05.2023 / Стаття прийнята до друку 05.05.2023 року