

Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби
Факультет биологии и биотехнологии

Дисциплина «Фармакогенетика»

**Лекция 2. Фармакогенетические
исследования. Фазы биотрансформации
лекарственных средств.**

Амирова Айгуль Кузембаевна
Ассоциированный профессор
Кандидат биологических наук
aigul_amir@mail.ru



Цель занятия: Ознакомление студентов с фармакогенетическими исследованиями и системой биотрансформаций лекарственных средств .

Основные вопросы:

1. Основные механизмы всасывания лекарственных средств.
2. Фармакогенетические исследования: фенотипирование и генотипирование.
3. Фазы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств.
4. Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам.
5. Моногенный и полигенный контроль эффектов лекарственных средств (ЛС).
6. Клиническое значение полиморфизма генов.

Основные механизмы всасывания лекарственных средств

Всасывание – это процесс поступления **ЛС** из места введения в кровь.

Всасывание лекарственного вещества зависит от:

- пути введения его в организм,
- лекарственной формы,
- физико-химических свойств (растворимости в липидах или гидрофильности вещества),
- интенсивности кровотока в месте введения.

Основные механизмы всасывания лекарственных средств

ЛС, принимаемые перорально, подвергаются всасыванию, проходя через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что определяется их растворимостью в липидах и степенью ионизации.

Различают 4 основных механизма всасывания:

- диффузия,**
- фильтрация,**
- активный транспорт,**
- пиноцитоз.**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС В ОРГАНИЗМЕ

Попадая в системный кровоток, ЛС начинает распределяться по различным органам и тканям организма. Большинство лекарств распределяются по организму неравномерно.

Характер распределения определяется многими условиями: растворимостью, комплексообразованием с белками плазмы крови, интенсивностью кровотока в отдельных органах и т.д.

ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ

Выведение (элиминация) ЛС – это сложный процесс удаления лекарства из организма, включающий в себя его нейтрализацию (биотрансформацию** или метаболизм) и собственно экскрецию.**

При характеристике элиминации различают **пресистемную элиминацию и **системную элиминацию**.**

Пресистемный метаболизм, или эффект первичного прохождения, – это биотрансформация лекарственного вещества при первичном прохождении в печени после его всасывания. **Системная элиминация** – удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток [Чекман с соавт., 2013].

На биотрансформацию влияют:

- **возраст,**
- **пол,**
- **состояние отдельных органов человека и**
- **генетические особенности.**

В процессе биотрансформации веществ в организме появляются новые вещества (метаболиты), отличающиеся от исходных субстанций по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам.

Однако в ряде случаев ксенобиотики в организме превращаются в более токсичные соединения. По мере накопления таких фактов появился термин «летальный синтез».

В результате биотрансформации могут **образовываться вещества более токсичные** (иногда в десятки раз) по сравнению с исходными веществами. Классическим примером может быть снотворный препарат талидомид.

Талидомид был причиной медицинской катастрофы, имевшей трагические последствия.

Другим примером может быть биотрансформация низших спиртов. В результате **биотрансформации метанола** образуются формальдегид и муравьиная кислота. **Оба метаболита – высокотоксичные соединения.** Они вызывают отравление с серьезными последствиями и необратимую слепоту.

По предложению **Уильямса** биотрансформацию рассматривают как **двухфазовый процесс**.

В первую фазу относят реакции **окисления, восстановления, гидролиза**.

Ко второй фазе относят вторичные эффекты, представляющие собой **реакции конъюгации с некоторыми эндогенными соединениями**, в том числе глюкуроновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, аминокислотами, реакции метилирования.

ПРОЦЕССЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ: I ФАЗА БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Реакции окисления. Основными и наиболее часто встречающимися процессами являются реакции окисления. Их протекание зависит от образования в организме «активного кислорода» с участием определенных ферментов (энзимов).

Энзимы являются посредниками в использовании молекулярного кислорода для образования «активного кислорода».

КОНЪЮГАЦИЯ КСЕНОБИОТИКОВ И МЕТАБОЛИТОВ: II ФАЗА БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Во второй фазе биотрансформации происходят реакции конъюгации. Эти процессы обусловлены либо предварительным образованием активной формы метаболита в первой фазе, либо образованием активной формы веществ эндогенного характера. Для образования активных форм затрачивается энергия за счет разложения АТФ.

Конъюгация с глюкуроновой кислотой. Реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой чаще всего подвергаются спирты, фенолы, алифатические и ароматические кислоты, ароматические амины, тиолы, карбаматы, а также некоторые гетероциклические соединения

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

Роль наследственности в формировании индивидуального ответа на воздействие лекарственных средств была известна давно, однако понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным только при развитии методов молекулярной биологии и реализации международной программы «Геном человека».

Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов), находятся под генетическим контролем.

Различные наследуемые изменения (мутации и/или полиморфные варианты) в генах, кодирующих эти белки, могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарства, в результате чего изменяется **фармакологический ответ.**

Генетически детерминированные изменения фармакологического ответа с клинических позиций можно классифицировать следующим образом:

1. Приводящие к серьезным НЛР (например, к дефициту глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). При этом назначение некоторых препаратов противопоказано.

2. Приводящие к НЛР, не относящимся к серьезным (например, к носительству «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6, приводящему к фенотипу «медленного метаболизатора»). В подобных случаях требуется назначение ЛС в низкой дозе

3. Неэффективность ЛС или низкая эффективность (например, дупликация функциональных аллелей гена CYP2D6, приводящая к фенотипу «быстрого метаболизатора»). Для лиц с подобными генотипами назначают ЛС в высокой дозе.

Генетический полиморфизм характерен как для генов, кодирующих белки транспортеры лекарственных средств (гликопротеин-Р, транспортеры органических анионов и катионов), ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома Р-450, дигидропиримидин дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа) и II фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид гидролаза).

Генетический полиморфизм может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что может становиться причиной изменения скорости всасывания, биотрансформации и и/или выведения (замедление или ускорение) ЛС.

Лица принимающие ЛС являются метаболизаторами.

В зависимости от активности ферментов биотрансформации выделяются следующие группы:

1. «Экстенсивные» метаболизаторы (extensive metabolism, EM) – лица с «нормальной» скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы по «дикому» аллелю гена соответствующего фермента. К «экстенсивным» метаболизаторам относятся большинство населения.

2. «Медленные» метаболизаторы (poor metabolism, PM)
– лица со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы или гетерозиготы по «медленному» аллелю гена соответствующего фермента.

Иногда выделяют и **«промежуточные» метаболизаторы** (intermedium metabolism, IM), к которым относят гетерозигот по «медленному» аллелю (при аутосомно-рецессивном типе наследования).

3. «Сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы (ultraextensive metabolism, UM) – лица с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента или, что встречается чаще, несущие копии функциональных аллелей.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

- 1. Основные механизмы всасывания лекарственных средств.**
- 2. Фазы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств.**
- 3. Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам.**
- 4. Моногенный и полигенный контроль эффектов лекарственных средств.**
- 5. Клиническое значение полиморфизма генов.**

Рекомендуемый список литературных источников

1. Мустафин Р.Н., Гилязова И.Р., Тимашева Я.Р., Хуснутдинова Э.К. Основы фармакогенетики: учеб. пособие: /Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. - 116 с.
2. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с.
3. Прокофьева, Д.С. Фармакогенетика: учебное пособие / Д.С. Прокофьева, А.Х. Нургалиева, Д.Д. Надыршина, Э.К. Хуснутдинова. - Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. - 100 с.
4. Allocati, N. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases / N. Allocati, M. Masulli, C. Di Ilio, L. Federici // Oncogenesis. - 2018. - Vol. 7(1). - P. 8–8. doi:10.1038/s41389-017-0025-3
5. Боброва, О.П. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии / О.П. Боброва, Н. Шнайдер, Д. Сычёв, М. Петрова Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2017.- № 1. — С. 25–29.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!