

С.В. Виноградова, Н.А. Кравченко, к.б.н

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГУ "Институт терапии им. Л.Т.Малой" АМН Украины, Харьков

В настоящее время активно изучается роль генетических факторов, влияющих на эффективность фармакотерапии и развитие побочных эффектов. Значительная часть всех гепатитов обусловлена действием лекарственных средств [1]. Около 75 % крови, омывающей печень, поступает из желудочно-кишечного тракта и селезенки через портальную вену. Эта кровь несет лекарства и другие ксенобиотики, всасываемые из кишечника. Ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, осуществляют их детоксикацию, однако в результате их действия могут образовываться более токсичные продукты. Гепатоциты очень чувствительны к недостатку АТФ, поскольку в них происходят активный метаболизм, требующий больших количеств энергии — глюконеогенез, метаболизм жирных кислот, образование мочевины. Печень является регенерирующим органом и постоянно восполняет потерю клеток в результате некроза и апоптоза, однако высокая пролиферативная активность гепатоцитов делает печень уязвимой для действия канцерогенов [2].

Одной из причин гепатотоксичности некоторых лекарств является полиморфизм генов ферментов, обеспечивающих их метаболизм. В число этих ферментов входят семейство цитохромов Р-450 (СYP), глутатион-S-трансферазы (GST), N-ацилтрансферазы (NAT) и др. [3, 4]. Мутации в генах, кодирующих эти ферменты, могут приводить к повышению или снижению/потере их активности.

Данные экспериментальных и клинических исследований доказывают, что при длительном применении целого ряда препаратов, в частности, повышающих чувствительность тканей к инсулину — метформина, розиглитазона, амиодарона,

некоторых гиполипидемических средств — фибратов и пробуккола, а также бетаина, тамоксифена и противовирусных препаратов вызывает у части пациентов стеатоз и стеатогепатит. Замедление метаболизма препаратов или накопление токсичных продуктов обуславливает развитие серьезных побочных эффектов, и прежде всего это затрагивает печень как основной орган детоксикации. Из-за гепатотоксичности некоторые эффективные лекарственные препараты были сняты с производства [2]. В связи с этим были проведены фармакогенетические исследования, которые показали, что гепатотоксический эффект троглитазона связан с полиморфизмом генов GST [5]. Установлено влияние полиморфизма генов CYP2E1, NAT2 и GST на развитие лекарственного гепатита у лиц, принимавших противотуберкулезные препараты [6]. С действием некоторых лекарств и токсинов может быть связано развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [7].

В последнее время в качестве возможной причины токсического поражения печени изучается гиперфункция иммунной системы, в частности, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ЦК). Показана их роль в развитии гепатита различной этиологии: вирусного, аутоиммунного, септического, а также вызванного действием ксенобиотиков, в том числе медикаментов и алкоголя, в процессах фиброобразования печени [1, 3, 8, 9]. Развитие окислительного стресса, стимулированного активацией ферментов семейства цитохромов Р-450, усиливает синтез в печени провоспалительных ЦК. Существует мнение, что на гепатотоксический эффект препаратов существенное влияние оказывает воспалительный статус. Наиболее значимыми в развитии заболеваний

печени являются такие провоспалительные ЦК, как фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) [1, 8, 9]. Отмечено влияние некоторых видов полиморфизма генов ЦК, влияющих на уровень их синтеза, и ассоциированных с печеночной патологией. Полиморфизм генов TNF и IL-1 β оказывает существенное влияние на уровень этих ЦК и на развитие патологии печени различного генеза [9]. Установлено влияние курения на развитие рака печени [3, 10], что может быть связано не только с действием канцерогенов табачного дыма, но также с повышением уровня маркеров воспаления.

В данном обзоре рассмотрено влияние полиморфизма генов CYP, GST, NAT2, а также генов ЦК на гепатотоксический эффект лекарственных препаратов.

Роль полиморфизма генов ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, в лекарственном поражении печени

В процессе детоксикации ксенобиотиков выделяют три последовательные фазы. I фаза осуществляется ферментами семейства цитохромов Р-450, метаболизирующих ксенобиотики с образованием короткоживущих промежуточных электрофильных метаболитов, которые часто обладают токсическими свойствами. II фаза — нейтрализация метаболитов I фазы; ферменты II фазы присутствуют во всех клетках и осуществляют или завершают процесс детоксикации. К ним относятся эпоксигидролазы, глутатионтрансферазы, глюкуронилтрансферазы, ацетилтрансферазы и др., которые превращают токсичные промежуточные продукты метаболизма I фазы в полярные водорастворимые нетоксичные соединения, подлежащие выведению из организма. III фаза — выведение из организма продуктов детоксикации, которое обеспечивается Р-гликопротеином [3]. Описаны изоформы всех этих ферментов, отличающиеся ферментативной активностью (повышенной, сниженной или утраченной), что связано с полиморфизмом кодирующих их генов и определяет гепатотоксичность ряда лекарственных препаратов.

Цитохромы Р-450. Вклад различных цитохромов CYP в метаболизм лекарств неравноценен. Существует как минимум 57 изоформ CYP, но

только 10 из них связаны с метаболизмом лекарств, при этом наибольший вклад вносят цитохромы CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C9 [11]. Фермент CYP3A4 обеспечивает метаболизм большинства лекарственных препаратов (50 %). Участие других цитохромов несколько меньше: CYP2D6 — 20%, CYP2C9 и CYP2C19 — 15%. Значительно меньший спектр лекарств метаболизируется CYP2E1, CYP1A2 и CYP2A6 [12]. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP2C19 и CYP3A связан со значительными индивидуальными и этническими различиями терапевтической эффективности и токсичности ряда препаратов [12].

Как показано в исследовании Kuehl и др. [13], мутации гена CYP3A5 связаны с нарушением экспрессии полноценного фермента у 3/4 лиц европейского происхождения и у половины выходцев из Африки. Недостаточная активность CYP3A5 может компенсироваться цитохромом CYP3A4, поскольку многие лекарства метаболизируются обоими ферментами. Поэтому пока трудно дать однозначную оценку клинического значения полиморфизма генов цитохромов семейства CYP3A.

Цитохром CYP2E1 метаболизирует широкий спектр промышленных соединений, некоторые лекарственные препараты, этанол и нитрозамины табачного дыма, а также отвечает за микросомальное ω 1 и ω 2 окисление свободных жирных кислот. Изучение полиморфизма гена CYP2E1 приобретает особое значение на фоне усиления индустриального влияния на человека. Этот фермент широко представлен в клетках печени. Показана роль полиморфизма гена CYP2E1 в развитии алкогольной болезни печени, цирроза и рака печени [4]. Отмечается также роль этого фермента в развитии неалкогольного стеатогепатита [8, 14]. Установлено не менее 14 вариантов гена CYP2E1, оказывающих влияние на активность фермента. Так, CYP2E1.2 (замена Arg76His) характеризуется повышенной каталитической активностью (в 2,7 раза) по сравнению с CYP2E1.3 (замена Val389Ile) и CYP2E1.4 (замена Val179Ile), активность которых незначительно отличается от "дикого" типа (CYP2E1.1) [15].

В настоящее время активно изучается полиморфизм PstI/RsaI (аллель CYP2E1 *5B), связанный с мутацией в 5'-фланкирующей области гена, и полиморфизм DraI (аллель CYP2E1 * 6), ассоциированный с мутацией в инт-

роне 6. Эти виды полиморфизма гена CYP2E1 частично сцеплены и образуют общий аллель CYP2E1 * 5A. Частота этого аллеля существенно различается в разных популяциях — 6 % жителей Азии гомозиготны и 35 % гетерозиготны, в то время как среди европейцев аллель CYP2E1 * 5A встречается относительно редко — немногим более 5 % лиц являются гетерозиготами [4]. Установлено влияние полиморфизма гена CYP2E1 на повреждение ДНК — у носителей мутантного аллеля CYP2E1 * 5B частота хромосомных aberrаций была значительно выше [4]. Отмечены также варианты гена CYP2E1, характеризующиеся заменами в промоторной области — c1 (RsaI+/PstI-), c2 (RsaI-/PstI+), c3 (RsaI+/PstI+) и c4 (RsaI-/PstI-). Описаны варианты CYP2E1*1C и CYP2E1*1D, которые включают 6 и 8 повторов в 5'-фланкирующей области промотора гена. Эта мутация связана с повышением активности фермента при ожирении и злоупотреблении алкоголем [15].

Американские исследователи изучали влияние c1/c2 полиморфизма гена CYP2E1 на активность фермента у 50 здоровых японцев (жителей Гавай) общего пола [16]. Показано, что генотип оказывал значительное влияние на клиренс хлороксазона. При генотипах c2/c2, c1/c2 и c1/c1 он составил соответственно 147; 201 и 238 мл/мин ($p < 0,05$). Клиренс хлороксазона у данной группы лиц был меньше по сравнению с американцами европейского происхождения, что связано с различиями в частоте мутантного аллеля c2. Частоты аллелей c1 и c2 гена CYP2E1 в различных этнических группах существенно различаются, что определяет степень влияния данного полиморфизма на патогенез заболеваний печени в разных популяциях. Аллель c2 распространен в странах Азии, но является довольно редким среди европейцев. Японскими и китайскими исследователями показана ассоциация аллеля c2 с циррозом и раком печени [4]. По данным российских ученых [17] частота аллеля c2 у жителей Уфы составила 5,5 %. Можно предположить, что у жителей Украины этот показатель также может быть несколько выше, чем в западно- и центральноевропейских популяциях (1-2 %).

В последнее десятилетие активно изучается полиморфизм гена CYP2D6. Обнаружено как минимум 53 аллеля, из них более 20 влияют на активность фермента [12]. Поли-

морфизм гена CYP2D6, который метаболизирует ~ 50% лекарственных препаратов, оказывает существенное влияние на фармакокинетику и связан с медленной, средней, ускоренной или сверхвысокой скоростью их метаболизма. Сверхвысокая активность фермента наблюдается у 5,5 % жителей Западной Европы [18]. Активность различных аллелей фермента отличается субстратной специфичностью, поэтому нет общего правила зависимости активности этого фермента от типа мутации [19]. Частота развития побочных эффектов фармакотерапии связана с носительством мутантных аллелей гена CYP2D6 [12].

Глутатион-S-трансферазы. Один из этапов детоксикации ксенобиотиков связан с нейтрализацией гидрофильных продуктов, образующихся в результате действия цитохромов. Важную роль в этом процессе играют GST, которые метаболизируют большое число электрофильных ксенобиотиков, в том числе лекарственные препараты, путем конъюгации их с глутатионом. Активность микросомальной GST тесно связана с системой цитохромов P-450. В печени экспрессия генов GST особенно высока. У лиц с функционально малоактивными изоформами GST, которые кодируются мутантными аллелями, чаще развивается поражение печени под действием ксенобиотиков [3, 4].

У млекопитающих известно 6 подклассов GST: α , μ , κ , π , θ , δ , имеющих сходную аминокислотную последовательность [3]. У человека выявлено 5 изоферментов подкласса μ , которые кодируются одним геном GSTM1 и образуются в результате альтернативного сплайсинга первичного РНК транскрипта. Среди них особое значение принадлежит GSTM1. Лocus GSTM1 имеет 3 аллельные формы, две из которых — GSTM1*A и GSTM1*B кодируют белки, различающиеся по своей ферментативной активности. В результате неравного кроссингвера между двумя гомологичными последовательностями, прилегающими к гену GSTM1, образуется делеция протяженностью более 10 тыс. нуклеотидных пар (нулевой аллель) [3]. При данной мутации синтез фермента не происходит. Существует связь нулевого аллеля GSTM1 с риском развития цирроза и рака печени при злоупотреблении алкоголем, приеме некоторых лекарственных препаратов или под влиянием канцерогенов [3]. Делеция гена

GSTM1 широко распространена в различных популяциях — 35-50 % лиц европейского происхождения гетерозиготны по делеции GSTM1 [4]. Частота нулевого аллеля GSTM1 у жителей России составляет 40-47 % [17]. Полиморфизм гена GSTT1, кодирующий GST класса θ , обусловлен наличием двух аллелей — функционально активной и неактивной (нулевой). Полная или частичная делеция гена GSTT1 приводит к снижению или отсутствию ферментативной активности [3]. Лица с нулевым генотипом предрасположены к раку печени под действием токсических веществ [3]. Степень распространенности делеции гена GSTT1 также различается в разных этнических группах, более 20 % европейцев являются гомозиготами по частичной делеции GSTT1 [4]. По данным российских авторов [17], частота нулевого генотипа GSTT1 составляет 22,8 %.

N-ацилтрансферазы. Некоторые виды полиморфизма гена NAT2 связаны с повышенной выработкой токсичных метаболитов. Показано влияние однонуклеотидных замен в позициях 481, 590 и 857 на активность фермента [17]. Выделяют следующие типы аллелей: NAT2*4 (отсутствие замены), NAT2*5 (замена 481T), NAT2*6 (замена 590A), NAT2*7 (замена 857A). Быстрые ацетиляторы включают не более 1 "медленного аллеля" (генотипы NAT2*4, NAT2*4/*5, NAT2*4/*6, NAT2*4/*7); медленные ацетиляторы характеризуются наличием двух и более "медленных аллелей" [17]. Быстрые ацетиляторы составляют 37,8 %, медленные — 62,2 % [17]. Ацетиляторный статус влияет на развитие лекарственного гепатита у лиц с мутантным аллелем c2 гена CYP2E1 при лечении противотуберкулезными препаратами [20].

Данные клинических исследований

В ряде исследований отмечено влияние полиморфизма генов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, на развитие лекарственного поражения печени. Показано влияние полиморфизма генов CYP2E1, NAT и GST на развитие гепатита при лечении противотуберкулезными препаратами [6]. В исследовании китайских ученых изучалось влияние полиморфизма генов NAT и CYP2E1 на развитие лекарственного гепатита у 318 больных туберкулезом, принимавших противотуберкулезную терапию.

Контрольную группу составили 21 здоровых добровольцев, которым провели фенотипирование CYP2E1 с использованием хлорзоксазонового теста [20]. У 15,4 % больных был диагностирован лекарственный гепатит. У пациентов, гомозиготных по "дикому" аллелю CYP2E1 (c1/c1), поражение печени было значительно более выраженным, чем у носителей мутантного аллеля c2 ($p=0,009$). Когда референтную группу составляли лица с сочетанием c1/c2 или c2/c2 генотипа и быстрого ацетиляторного статуса, то риск гепатотоксического эффекта увеличивался с 3,94 для генотипа CYP2E1 c1/c1 с быстрым ацелированием до 7,43 — с медленным. При поправке на ацетиляторный статус и возраст генотип c1/c1 CYP2E1 оставался независимым фактором риска развития гепатотоксического эффекта ($p=0,017$). При введении изониазида добровольцам с генотипом c1/c1 CYP2E1 активность CYP2E1 была выше по сравнению с другими генотипами, что свидетельствует о выработке большего количества гепатотоксинов. Таким образом, данные этого исследования показывают, что полиморфизм гена CYP2E1 при противотуберкулезной терапии может быть ассоциирован с развитием лекарственного гепатита.

Изучено влияние полиморфизма генов NAT2, GSTT1 и GSTM1 на развитие гепатита, вызванного применением противотуберкулезных препаратов [10]. Было обследовано 33 больных туберкулезом легких, у которых развился лекарственный гепатит, и такое же количество больных без гепатотоксического эффекта [21]. Исследовались точечные мутации NAT2 и присутствие "нулевого" аллеля GSTT1 и GSTM1. Показано, что частота гомозигот по "нулевому" аллелю GSTM1 в группе больных с лекарственным гепатитом была значительно выше по сравнению с контрольной (17,52 % против 8,24 %; $p<0,05$). Частоты мутантных аллелей генов NAT2 и GSTT1 достоверно не различались между группами.

В работе японских исследователей изучалось влияние генетических факторов на гепатотоксический эффект троглитазона [5]. Этот препарат применялся для коррекции инсулинорезистентности и в марте 2002 г. был изъят из продажи из-за развития у некоторых больных лекарственного гепатита. В исследование были включены 110 пациентов,

у 25 из них обнаружено повышение уровня аминотрансфераз. Изучались 68 видов полиморфизма 51 генов-кандидатов, связанных с метаболизмом препарата, влияющих на апоптоз, продукцию и элиминацию активных форм кислорода, сигнальные пути пероксисомального пролифератор-активированного рецептора у 2 (PPAR γ 2) и инсулина. Обнаружена значительная корреляция повышения уровня трансаминаз с комбинированным нулевым генотипом GSTT1-GSTM1 ($p=0,008$). При лечении такрином также отмечается гепатотоксический эффект у носителей нулевого аллеля генов GSTT1 и GSTM1 [22]. Гепатотоксический эффект такрина исследовался у 141 пациента с болезнью Альцгеймера. В ходе лечения препаратом у 52 больных уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) был в 3 раза выше нормы, в то время как у 89 пациентов он оставался в норме. У 28 больных (20 %) генотипирован нулевой вариант GSTT1, и 68 (48 %) были носителями нулевого генотипа GSTM1. Комбинированный нулевой генотип GSTT1-GSTM1 присутствовал у 18 пациентов (13 %), из них у 13 наблюдалось повышение уровня АЛТ как минимум в 3 раза. При нулевом генотипе GSTM1 отмечена тенденция к повышению АЛТ, но ни GSTM1, ни GSTT1 в отдельности не были предикторами гепатотоксичности при применении такрина. Только комбинированный нулевой генотип GSTT1-GSTM1 признан независимым фактором риска развития гепатотоксичности.

Лекарственный стеатогепатит (ЛСГ) может развиваться на фоне применения кортикостероидов, тамоксифена и эстрогенов, а метотрексат способен усиливать развитие фиброобразования печени при неалкогольном стеатогепатите [7]. ЛСГ развивается при длительной терапии (более 6 мес), и одной из причин может быть накопление лекарства из-за дефекта метаболизирующих ферментов. Так, показано влияние полиморфизма гена CYP2D6 на развитие ЛСГ при применении пергексина малеата, обусловленного замедленным окислением препарата [7]. В ряде случаев ЛСГ наблюдается прогрессирование заболевания при устранении действия причинного агента. Тамоксифен, препарат для лечения рака, часто вызывает стеатоз печени, который может прогрессировать в НАСГ. Японскими исследователями изуча-

лось влияние полиморфизма цитохрома CYP17 α (аллелей A1 и A2) на гепатотоксический эффект тамоксифена у 180 больных раком легких [23]. У 31,7 % пациентов лечение тамоксифеном сопровождалось развитием стеатоза печени, и частота аллеля A2 у больных со стеатозом была достоверно выше.

Механизмы гепатотоксичности лекарственных препаратов

В печени синтезируются, концентрируются и секретируются не только желчные кислоты, но и экскретируются другие токсические вещества, например билирубин. Индуцированное лекарственными препаратами поражение гепатоцитов и желчных протоков может вызывать холестаз, который, в свою очередь, способствует накоплению токсичных желчных кислот и продуктов экскреции, и в еще большей степени повреждает печень. У лиц, которые являются носителями мутации, ассоциированной с нарушением экскреции желчных кислот помпой канальцевой мембраны, наблюдается гепатотоксичное действие желчных кислот [2], приводящее к поражению печени, циррозу и смерти от печеночной недостаточности. В

культуре гепатоцитов желчные кислоты вызывали апоптоз, который может реализоваться двумя путями: через рецепторы смерти (Fas) и вследствие дисфункции митохондрий. Как показано в исследованиях на животных, доминирующую роль в цитотоксическом действии желчных кислот играет активация Fas [2].

Клетки Купфера, синусоидальные эндотелиоциты, звездчатые (жиронакопительные или клетки Ито) клетки, моноциты и нейтрофилы также вносят свой вклад в патогенез лекарственного гепатита [2]. Клетки Купфера и нейтрофилы являются источником провоспалительных ЦК, нитрозорадикалов и реактивных форм кислорода (РФК), которые участвуют в оксидативном стрессе и повреждении клеток, индуцированном токсикантами. Купферовские клетки опосредуют также поражение печени под действием алкоголя. Активированные звездчатые клетки синтезируют коллаген, избыточная продукция которого ведет к фиброзу и циррозу [2]. Токсический эффект лекарственных препаратов связан с активацией как нейтрофилов, так и клеток Купфера непосредственно или через активацию комплемента (рис.1). Купфери-

вские клетки секретируют цитотоксичные медиаторы — РФК, провоспалительные ЦК и хемокины. Факторы комплемента (например, C5a) и ЦК инициируют и активируют процесс проникновения нейтрофилов в сосудистую систему печени. Стимулированные хемоаттрактантами нейтрофилы проникают через сосуды и адгезируются на паренхимальных клетках, что индуцирует их некроз под действием РФК и протеаз. Молекулы адгезии нейтрофилов (β_2 интегрины, особенно CD11b/CD18) и ICAM-1 эндотелиальных клеток и гепатоцитов являются определяющими для миграции нейтрофилов, их сосудистой проницаемости и продукции окислителей. ЦК могут вызывать продукцию в печени хемокинов и молекул адгезии, которые, в свою очередь, модулируются оксидативным стрессом (рис. 1) [2].

Митохондриальная дисфункция

Первичная или вторичная митохондриальная дисфункция является важным механизмом микровезикулярного стеатоза, НАСГ и цитолитического гепатита [2, 24]. Серьезные нарушения митохондриального β -окисления вызывают микровезикулярный стеатоз. Из-за нарушения

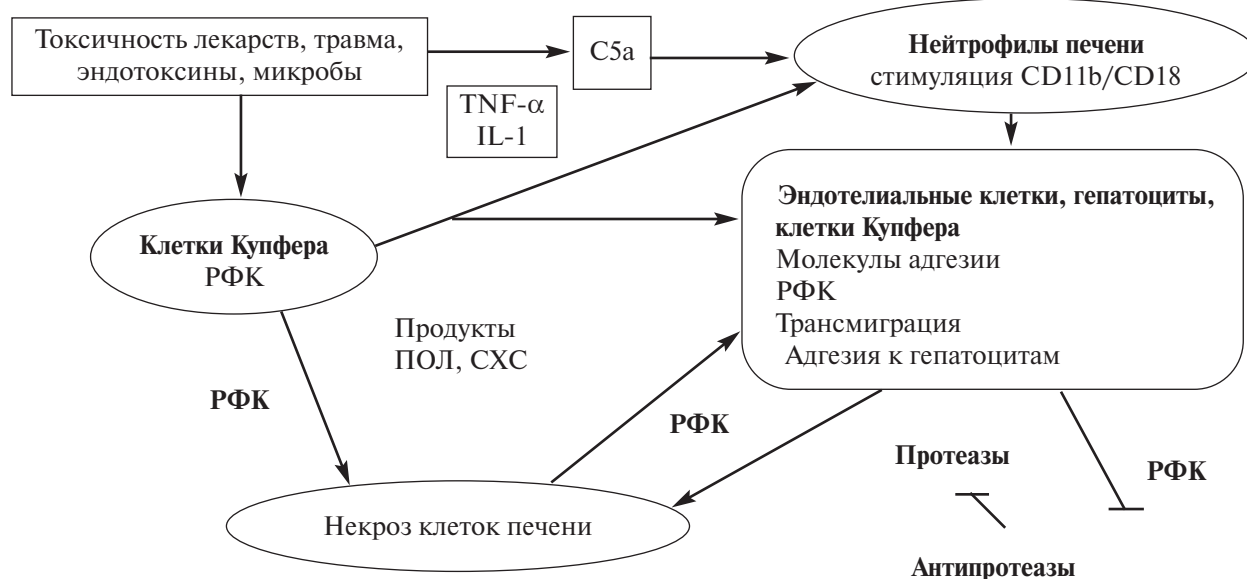


Рис.1. Механизмы поражения печени, индуцированного нейтрофилами.

Травматическое повреждение, эндотоксины, микробы и токсические эффекты лекарств запускают продукцию воспалительных медиаторов - факторов комплемента (C5a), цитокинов - фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина-1 (IL-1) - и хемокинов (СХС). Все эти факторы усиливают экспрессию нейтрофилами β_2 интегринов (CD11b/CD18), участвующих в образовании реактивных форм кислорода (РФК). C5a также стимулирует высвобождение клетками Купфера РФК. Цитокины активируют также экспрессию молекул адгезии на гепатоцитах и эндотелиальных клетках. Под действием хемотаксического сигнала нейтрофилы мигрируют из крови и адгезируются на гепатоцитах. Это приводит к финальной активации нейтрофилов с дегрануляцией (высвобождением протеаз) и окислительному стрессу, вызванному их адгезией, с последующим некрозом клеток. Медиаторы, образуемые при повреждении клеток (продукты перекисного окисления липидов и хемокины) действуют как сигналы хемотаксиса, что вызывает дальнейшую активацию и трансмиграцию нейтрофилов.

митохондриального окисления незатерифицированные жирные кислоты аккумулируются в печени и этерифицируются в триглицериды (ТГ), которые накапливаются в гепатоцитах в виде мелких жировых везикул. Некоторые лекарства — дериваты тетрациклина, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты ибупрофен и пирпрофен, антидепрессанты аминептин и тианептин, антиангинальные катионные амфифильные препараты амиодарон, пергексиллин и диэтиламиноэтоксигексестрол — ингибируют β -окисление жирных кислот (ЖК) [2]. Эти катионные амфифильные лекарства проникают в митохондрии и ингибируют β -окисление и дыхание. Салициловая кислота разрушает коэнзим А (КоА), который участвует в метаболизме ЖК.

Развитие стеатоза и стеатогепатита отмечено при применении ряда антиаритмических и антиангинальных препаратов: диэтиламинотоксигестрола, пергексиллина и амиодарона. Антиэстрогенные, антинеоплазические и некоторые противовирусные аналоги нуклеотидов (ставидин, зидовидин, диданозин) также обладают гепатотоксическим действием. Основной механизм поражения печени лекарственными препаратами связан с митохондриальной дисфункцией. Хотя эти препараты в первую очередь повреждают функцию митохондрий через различные механизмы, в итоге их токсическое действие связано с повреждением митохондриального β -окисления [5].

Исследованиями последних лет показано, что при НАСГ наблюдается усиление экспрессии и повышение активности CYP2E1 в печени [24]. Интересно, что CYP2E1 обнаруживается в значительных количествах не только в эндоплазматическом ретикулууме, но и в митохондриях. Предполагают, что эктопическая экспрессия цитохрома CYP2E1 в митохондриях может играть роль в избыточной продукции РФК. Хотя механизмы данного явления еще недостаточно исследованы, но уже ясно, что CYP2E1 может быть серьезным источником РФК в гепатоцитах и участвовать в процессах ПОЛ [24].

Повреждение мтДНК ингибиторами обратной транскриптазы. Несмотря на то, что большая часть полипептидов респираторной цепи кодируется ядерной ДНК, все же 13 генов мтДНК кодируют рибосомальные гены и все митохондриальные транспортные РНК, необходи-

мые для синтеза белков в митохондриальном матриксе. ДНК митохондрий крайне чувствительна к окислительным повреждениям, что связано, с одной стороны, со способностью внутренней мембраны генерировать РФК, а с другой, — с отсутствием протективных гистонов и неоперативностью репарационной системы в митохондриях. Отмечено отсутствие нуклеотидной эксцизионной системы репарации (NER) или ее неэффективность. Система восстановления нуклеотидных пар (BER) позволяет митохондриям эффективно восстанавливать окисленные основания ДНК (такие как 8-гидроксидеоксигуанозин) и сайты ДНК с недостающими пуриновыми или пиримидиновыми основаниями. Недостаточная эффективность NER системы в митохондриях может приводить к вырождению митохондриального генома [24].

Таким образом, несмотря на то, что митохондрии являются источником РФК, при НАСГ в этих клеточных органелах нет надежной системы защиты от повреждений ДНК, вызываемых этими радикалами, что, в итоге, приводит к ее вырождению, часто наблюдаемой не только в клетках печени, но и в клетках периферической крови. Дисфункция митохондрий играет ключевую роль в патогенезе стеатоза и стеатогепатита, индуцированного лекарственными препаратами. Ингибирование репарации мтДНК противовирусными препаратами, содержащими аналоги нуклеотидов, приводит к блокированию репликации мтДНК и ее вырождению. В исследованиях на животных было установлено, что при введении в течение двух недель пяти различных аналогов происходит вырождение мтДНК, которое чаще всего встречается именно в печени по сравнению с другими органами (мозг, мышцы, сердце и адипозная ткань). Согласно данным клинических исследований [24], мтДНК печени является первичной мишенью для токсинов (ингибиторов обратной транскриптазы), что может существенно влиять на процесс репликации мтДНК, синтез полипептидов, повреждать дыхательную цепь, затруднять процесс восстановления NADH и FADH, приводить к ингибированию митохондриального β -окисления и цикла трикарбоновых кислот, так как оба эти процесса нуждаются в NAD^+ и FAD^+ .

Помимо вырождения мтДНК

ингибиторы обратных транскриптаз могут индуцировать окислительное повреждение молекул. Например, применение у мышей препаратов, ингибирующих обратную транскриптазу (зидовидина, диданозина, ставидина), вызывает аккумуляцию окисленных оснований, 8-гидроксигуанозина (8-OH-dG) в мтДНК мышц и печени. Их применение также повышает выведение 8-OH-dG с мочой у человека и указывает на присутствие других окислительных повреждений ДНК. Невосстановленные основания в процессе репликации мтДНК могут встраиваться в ДНК, что ведет к появлению мутаций. Этим, в частности, объясняется накопление различных гетероплазмических точечных мутаций мтДНК, наблюдаемых в клетках периферической крови у пациентов после применения ингибиторов обратной транскриптазы. В другой группе пациентов, принимавших этот препарат, обнаружены делеции. Необходимо отметить, что делеции возникают также в результате воздействия окислительного стресса на мтДНК. Присутствие некоторых окислительных повреждений и разрывов цепи мтДНК сходно с нарушением последовательности нуклеотидов при репликации, которое обычно ведет к уменьшению количества нуклеотидных пар [24]. Таким образом, окислительный стресс, точечные мутации мтДНК и делеции могут иметь общее происхождение, называемое окислительным повреждением мтДНК.

Ингибирование дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования. Цитолитический гепатит — это серьезное поражение печени, которое может привести к печеночной недостаточности. Он связан с митохондриальной дисфункцией — разобщением дыхания и окисления, ингибированием дыхательной цепи — повышением проницаемости мембран (ППМ). Лекарства могут повышать проницаемость митохондрий разными путями. Некоторые (атрактилозид, лонидамид, а также РФК, желчные кислоты) могут непосредственно индуцировать открытие пор РТ (permeability transition), другие (салициловая кислота, вальпроовая кислота) влияют на эти поры через кальций [2]. Противораковые препараты вызывают экспрессию в печени Fas лиганда, индуцирующего Fas- и ППМ-зависимую гибель клеток. Наиболее частый механизм цитолитического ге-

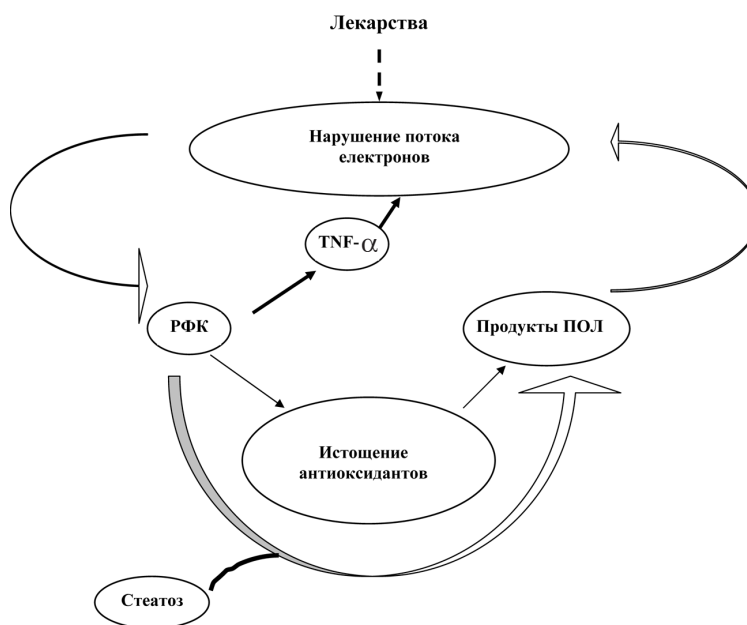
Помимо мутагенного действия, относительно низкие концентрации некоторых анти-HIV ингибиторов обратных транскриптаз (AZTIs) ингибируют дыхание митохондрий в присутствии АДФ. Патогенный эффект реализуется через ингибирование АДФ/АТФ транслоказы — ключевого фермента окислительного фосфорилирования. Неизвестно, оказывают ли другие AZTIs ингибирующие эффекты на окислительное фосфорилирование [24]. Катионные амфипатические препараты амиодарон и пергексиллин оказывают двойной эффект на митохондриальную респираторную цепь (МРЦ) с последующим ингибированием переноса электрона на уровень комплекса I и II дыхательной цепи (рис. 2). Амиодарон и пергексиллин протонируются в кислом межмембранном пространстве, что обеспечивает их транспорт в митохондриальный матрикс, где они высвобождают один протон в более щелочной среде. Этот обратный вход приводит к снижению мембранного потенциала митохондрий и нарушению потока электронов в респираторной цепи, усиливая тем самым дыхание, в то время как быстрая аккумуляция этого препарата вблизи митохондрий ингибирует как респираторную цепь, так и окисление [24]. Эти митохондриальные эффекты отвечают за нарушение окисления ЖК и снижение образования АТФ. Тамоксифен также как амиодарон относится к катионным амфипатическим препаратам, который оказывает влияние на разобщение окислительного фосфорилирования и обладает способностью ингибировать дыхательную цепь. Ингибирование митохондриального β -окисления AZTIs индуцирует истощение мтДНК и повреждение дыхательной цепи, что может привести к ингибированию β -окисления ЖК. Показано, что AZTIs могут повреждать β -окисление в митохондриях печени без ингибирования респираторной цепи [24].

комплексов I и IV респираторной цепи гепатоцитов остается неизменной [24]. Как известно, ядерные рецепторы PPAR_γ усиливают экспрессию целого ряда ферментов, вовлеченных в окисление ЖК в митохондриях и пероксисомах. Снижение экспрессии PPAR_γ печенью может играть существенную роль в развитии стеатоза. В эксперименте применение L-карнитина предотвращало все метаболические нарушения, индуцированные ставидином [24].

Таким образом, амиодорон и перексидин ингибируют β -окисления ЖК в митохондриях *in vitro* независимо от их ингибиторного эффекта на МРЦ. Тем не менее, механизм, посредством которого осу-

НАСГ прогрессивно развивается у больных с хроническим, макровакуолярным или микровезикулярным стеатозом, что вызывает гибель печеночных клеток, образование телец Меллори, фиброз и цирроз. НАСГ развивается у больных с ожирением/гипертриглицеридемией/инсулинорезистентностью, а также при длительном приеме амиодарона, пергексила и диэтиламиноэтоксигексестрола [2]. Они ингибируют β -окисление и дыхание, способствуют образованию РФК, которые участвуют в ПОЛ, и развитию стеатогепатита. Как ПОЛ, так и индуцированное РФК высвобождение ЦК (TGF- β , TNF- α , IL-8) вносят свой вклад в развитие НАСГ.

Связь между оксидативным стрессом, индуцированным СУР и повреждением клеток при избыточном накоплении в них жиров, может быть причиной поражения клеток печени при НАСГ [25]. Оксидативный стресс вызывает активацию провоспалительных агентов: $\text{TNF-}\alpha$.



При первичном стеатогепатите 3 порочных круга могут нарушать поток электронов в дыхательной цепи и таким образом усиливать образование реактивных форм кислорода (РФК) в митохондриях. РФК могут окислять аккумулированные жиры, что приводит к образованию продуктов перекисного окисления липидов, повреждающих митохондриальную ДНК и белки, что вносит вклад в блокирование потока электронов дыхательной цепи, усиливая образование РФК в митохондриях. РФК могут также истощать антиоксиданты и стимулировать синтез TNF- α , 2 эффекта, которые могут усугублять повреждение тока электронов и усиливать образование РФК. При вторичном стеатогепатите эти порочные циклы сами по себе являются факторами прогрессирования заболевания.

, IL-8, молекул адгезии ICAM-1, E-или P-селектина. Конечные продукты ПОЛ также являются мощными хемоаттрактантами для воспалительных клеток. РФК являются фактором активации звездчатых клеток. На культуре звездчатых клеток печени, экспрессирующих повышенное количество CYP2E1, показано, что оксидативный стресс, вызванный этим цитохромом, ассоциирован с усилением продукции коллагена I, что было еще более выражено в условиях угнетения восстановленного глутатиона (GSH), а применение антиоксидантов способствовало нормализации его синтеза. Добавление субстратов CYP2E1 арахидоновой кислоты или этанола еще более усиливало выработку коллагена I звездчатыми клетками. При этом, если продукты окисления этанола непосредственно стимулировали транскрипцию коллагена I, то действие арахидоновой кислоты на этот процесс было опосредовано индуцибельной циклооксигеназой [25].

CYP2E1 является основным микросомальным источником ПОЛ. На культуре клеток печени с высоким уровнем экспрессии CYP2E1 показано непосредственное негативное влияние выработки микросомами прооксидантов на печень. Добавление арахидоновой кислоты в культуральную среду вызывало токсическое действие и гибель клеток преимущественно путем апоптоза. РФК, вырабатываемые CYP2E1, могут вызывать повреждение митохондрий. Клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что при НАСГ наблюдается индукция CYP2E1 в печени, которая носит постоянный характер, в отличие от затухающего в течение нескольких дней при токсическом действии этанола. Более того, распределение молекул CYP2E1 в перивенулярной области соответствует максимальному поражению печени при НАСГ [25]. CYP2E1 активируется при голодании, ожирении, диабете 2 типа, а также при наличии в диете высокого содержания жиров и низкого — углеводов. При этих состояниях наблюдается увеличение уровня кетонов и ЖК, которые непосредственно вовлечены в индукцию CYP2E1 [15, 25]. Инсулин оказывает репрессивный эффект. Инсулинорезистентность, которая является компонентом НАСГ, непосредственно вызывает индукцию CYP2E1 путем снятия репрессивного эффекта инсулина. Установлено, что мыши, не

экспрессирующие CYP2E1, предрасположены к развитию стеатоза печени, особенно при скормливании им больших количеств жиров или этанола [15, 25]. Эти исследования показывают взаимодействие влияния CYP2E1 и PPAR γ на гомеостаз ЖК (рис. 3). У лиц с ожирением и стеатозом печени отмечается ускорение клиренса хлороксона, уровень мРНК цитохрома CYP2E1 в лимфоцитах крови возрастает более чем в 4 раза [15]. Помимо CYP2E1, при НАСГ или алкогольном поражении печени в микросомальном оксидативном стрессе участвует цитохром CYP4A [25]. Как установлено в исследовании на животных, не экспрессирующих CYP2E1, его функцию может выполнять CYP4A. При отсутствии пероксисомальной ацил-КоА-оксидазы (лимитирующего фермента пероксисомального ω -окисления ЖК) происходит накопление длинноцепочечных ЖК, что вызывает индукцию CYP4A посредством активации PPAR γ [25]. Пока неизвестно, повышен ли уровень CYP4A в печени при НАСГ.

Цитохром CYP2E1 катализирует превращение парацетамола в токсический продукт N-ацетил-n-бензохинонимин, при этом токсический эффект препарата тесно коррелирует с активностью фермента. Он также участвует в метаболизме ингаляционных анестетиков (галотана, севофлурана, энфлурана) с образованием токсичных метаболитов, которые способствуют развитию аутоиммунного поражения печени [15]. Голодание сопровождается значительным усилением синтеза CYP2E1 и является серьезным фактором риска усиления гепатотоксичности лекарственных препаратов. Так, парацетамол, даже в терапевтических дозах, может вызвать поражение печени [15]. Такое же влияние оказывает прием алкоголя.

Транскрипционный механизм регуляции экспрессии цитохрома CYP2E1 осуществляется инсулином, глюкагоном, гормоном роста, лептином и эпидермальным фактором роста [15]. Инсулин является мощным ингибитором экспрессии CYP2E1. Этот эффект связан с усилением деградации мРНК фермента (период полураспада ее сокращается с 48 до 15 ч) и, возможно, с торможением транскрипции мРНК. Глюкагон в культуре гепатоцитов ускоряет синтез мРНК CYP2E1 почти в 7 раз. Мужские половые гормоны стиму-

лируют экспрессию гена CYP2E1. Провоспалительные ЦК (IL-1 β , IL-6, TNF- α) тормозят экспрессию CYP2E1, а IL-4, наоборот, стимулирует транскрипцию гена [15].

Влияние медиаторов воспаления на гепатотоксичность лекарственных препаратов. В настоящее время активно исследуется влияние ЦК на развитие печеночной патологии. Показана их роль в развитии гепатита различной этиологии: вирусного, аутоиммунного, септического, а также вызванного действием ксенобиотиков, в том числе медикаментов и алкоголя, в процессах фиброзирования печени [1, 8, 9]. Анализ научной литературы о влиянии полиморфизма генов ЦК в развитии печеночной патологии свидетельствует об активных исследованиях в этой области. Наиболее часто отмечается влияние полиморфизма гена TNF- α и IL-1 β . Показано значение полиморфизма -308 промоторного участка гена TNF- α , -31 и -511 гена IL-1 β в развитии заболеваний печени различного генеза, что может быть связано с повышенной выработкой данных ЦК у носителей мутантных аллелей [9].

В работе английских ученых анализируется влияние генетических факторов на гепатотоксический эффект диклофенака (нестероидный противовоспалительный препарат) [26]. Исследовалась связь этого эффекта с иммунными реакциями. Антитела к продуктам метаболизма препарата были обнаружены в плазме крови всех пациентов, у которых наблюдалось гепатотоксическое действие диклофенака, у 12 из 20 больных без гепатотоксичности, и не обнаруживались ни у одного из здоровых лиц контрольной группы. Авторы исследовали влияние на гепатотоксический эффект препарата полиморфизма генов интерлейкинов: -627 IL-10, -590 IL-4 и 551 рецептора IL-4 (IL-4R). Были генотипированы 24 больных с гепатотоксичностью, 48 пациентов без нее и лица контрольной группы. В группе больных с гепатотоксическим действием диклофенака частота аллелей, связанных со сниженным уровнем противовоспалительного IL-10 и повышенным уровнем IL-4, была выше, чем в группах сравнения. У носителей c1/c1 аллеля гена CYP2E1, которые являются курильщиками, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы был значительно выше ($p = 0,001$), чего не наблюдалось у некурящих [10]. Это мо-

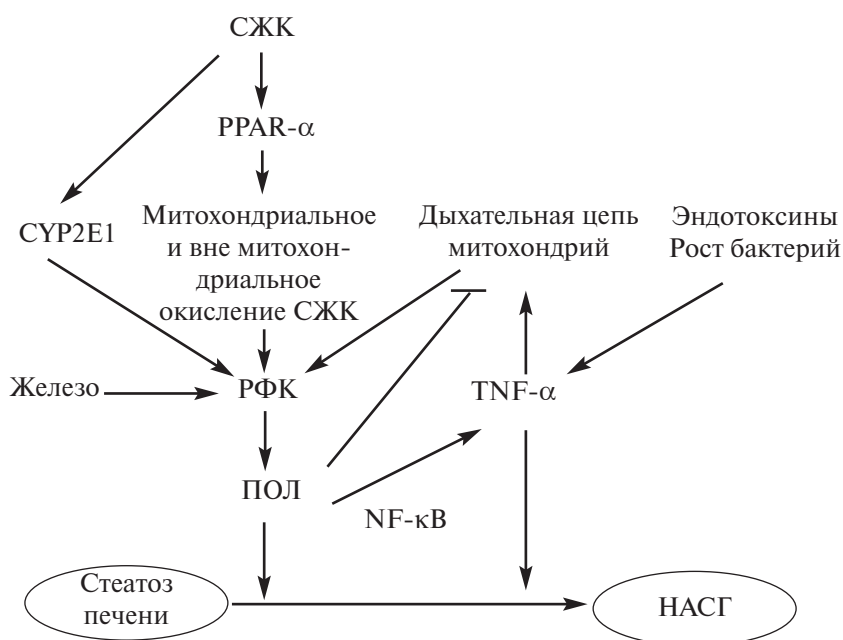


Рис. 3. Факторы, участвующие в прогрессировании стеатоза в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Перегрузка печени железом, активация цитохрома CYP2E1 и индукция ферментов, участвующих в окислении свободных жирных кислот, приводят к усилению выработки реактивных форм кислорода, которые, в свою очередь, индуцируют перекисное окисление липидов, что ведет к ингибированию дыхательной цепи митохондрий и синтезу фактора некроза опухоли α (TNF- α), опосредованного ядерным фактором κ B (NF- κ B). Активация синтеза TNF- α под действием бактериальных эндотоксинов также разобщает митохондриальную дыхательную цепь. Как ПОЛ, так и TNF- α являются ключевыми пусковыми факторами развития НАСГ.

жет быть связано с повышением уровня маркеров воспаления, поскольку у курильщиков значительно возрастает уровень провоспалительных ЦК, особенно TNF- α . Таким образом, можно предположить, что повышенный уровень провоспалительных ЦК, прежде всего TNF- α , может влиять на ассоциацию полиморфизма генов CYP с развитием ЛСГ.

В обзоре Prandota [27] также отмечается влияние воспалительного статуса на гепатотоксические эффекты лекарственных препаратов. Этот эффект объясняется тем, что стимулирование продукции провоспалительных ЦК вызывает торможение индуцибельных и конститутивных цитохромов CYP и некоторых других ферментов, вовлеченных в метаболизм ряда ксенобиотиков, в том числе лекарств. Автор считает, что применение антибактериальных препаратов для лечения хронической инфекции и/или воспаления, которые не метаболизируются в печени, и средств, снижающих уровень провоспалительных ЦК, в ряде случаев может способствовать предупреждению гепатотоксичности.

Выявление мутантных форм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, а также полиморфизма генов провоспалительных ЦК, ассоциированных с повышенным уровнем экспрессии, до начала лечения позволило бы предотвратить гепатотоксические эффекты лекарственных препаратов [27].

Таким образом, повреждение клеток печени при лекарственном поражении органа реализуется через различные механизмы. Наиболее значимой мишенью гепатотоксического действия лекарств являются митохондрии. Их дисфункция сопряжена с нарушением энергетического обмена и внутриклеточным окислительным стрессом с образованием избыточных количеств РФК и пероксинитрита. Индукция цитохромов P-450, в частности CYP2E1, также способствует развитию окислительного стресса и повреждению клеток. Нарушение функции клеток печени приводит к накоплению желчных кислот, что усугубляет стресс и цитотоксичность. Повреждение клеток, эндотоксины кишечника или их комбинация активируют также Купферовские клетки и

вызывают приток нейтрофилов в печень. В определенных условиях эти воспалительные клетки вызывают дополнительное поражение печени. Повреждение и гибель клеток определяются не только природой и дозой лекарственного препарата, но также такими факторами, как индивидуальный генетический профиль (в частности, полиморфизм генов ферментов, метаболизирующих лекарства, и цитокинов), антиоксидантный статус и способность к регенерации.

Заключение

Высокий риск развития гепатитов, вызванных применением фармацевтических препаратов, служит предпосылкой развития исследований, связанных с генотипированием по определенным кластерам генов, полиморфизм которых более значим в лекарственном повреждении печени. Первостепенное значение для генотипирования представляют гены с явно выраженным эффектом на метаболизм препаратов. К ним относятся гены цитохромов P-450 (CYP2E1, CYP2D6 и др.), при этом значительное влияние оказывает также ацетиляторный статус пациентов (полиморфизм гена NAT2). Особо важное значение имеет полиморфизм генов GST из-за высокой степени распространенности в европейских популяциях мутантных аллелей, ассоциированных с гепатотоксичностью. Наиболее выраженный гепатотоксический эффект лекарственных препаратов наблюдается у лиц с комбинированным нулевым генотипом GSTT1-GSTM1. Многочисленными исследованиями показана ведущая роль дисфункции митохондрий при стеатозе и стеатогепатите любой этиологии, в том числе и лекарственной. На процессы воспаления и фиброобразования, индуцированных гепатотоксичными препаратами, влияет также иммунологический статус пациента. Отмечена важная роль полиморфизма генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-4, -10 и др., в лекарственном поражении печени.

Генотипирование мутантных аллелей позволит осуществить индивидуальный подход при фармакотерапии и предоставит возможность избежать токсического действия лекарственных препаратов на печень.

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. — К.: Издательство Билиц-Информ, 1999.— 208 с.
2. Jaeschke H., Gores G.J., Cederbaum A.I., Hinson J.A., Pessayre D., Lemasters J.J. Mechanisms of Hepatotoxicity. // Toxicol. Sci. — 2002.— V. 65, N 2.— P. 166-176.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности" (введение в предиктивную медицину).— СПб.: Интермедика, 2000.— 272 с.
4. Кравченко Н.О., Виноградова С.В. Значення генетичних факторів у розвитку і прогресуванні стеатозу печінки. // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 4.— С. 107-114.
5. Watanabe I., Tomita A., Shimizu M. et al. A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone-associated hepatotoxicity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. // Clin. Pharmacol. Ther.— 2003.— V. 73, N5.— P. 435-455.
6. Hussain Z., Kar P., Husain S.A. Antituberculosis drug-induced hepatitis: risk factors, prevention and management. // Indian J. Exp. Biol.— 2003.— Vol. 41, N 11.— P. 1226-1232.
7. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis. // Semin Liver Dis. —2002.— V. 22, N 2.— P. 185-194.
8. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита. // Сучасна гастроентерологія.— 2005.— № 3.— С. 88-95.
9. Виноградова С.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний печени. // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 5.— С. 15-18.
10. Yu M.W., Gladek-Yarborough A., Chiamprasert S., et al. Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. // Gastroenterology.— 1995.— V. 109, N 4.— P. 1266-1273.
11. Daly A.K. Pharmacogenetics of the cytochromes P450. // Curr. Top Med. Chem.— 2004.— V. 4, N 16.— P.1733-1744.
12. Wong J.Y., Seah E.S., Lee E.J. Pharmacogenetics: the molecular genetics of CYP2D6 dependent drug metabolism. // Ann. Acad. Med. Singapore.— 2000.— Vol. 29, N 3.— P. 401-406.
13. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. // N. Engl. J. Med.— 2003.— V. 348, N 6.— P. 538-548.
14. Niemela O., Parkkila S., Juvonen R.O., et al. Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases. // J. Hepatol.— 2000.— V. 33, N 6.— P. 893-901.
15. Пентюк О.О., Качула С.О., Герич О.Х. Цитохром Р-4502Е1. Поліморфізм, фізіологічні функції, регуляція, роль у патології. // Укр. біохім. журн.— 2004.— Т. 76, № 5.— С. 16-28.
16. Marchand L.L., Wilkinson G.R., Wilkens L.R. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 1999.— V. 8, N 6.— P. 495-500.
17. Корытина Г.Ф., Ямбаева Д.Г., Бабенкова Л.И., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных вариантов в генах биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью легочной патологии у больных муковисцерозом. // Мед. генетика.— 2003.— № 5.— С. 227-232.
18. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. // Pharmacogenomics J.— 2005.— V. 5, N 1.— P. 6-13.
19. Bogni A., Monshouwer M., Moscone A. et al. Substrate specific metabolism by polymorphic cytochrome P450 2D6 alleles. // Toxicol. In Vitro.— 2005.— V. 19, N 5.— P. 621-629.
20. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. // Hepatology.— 2003.— V. 37, N 4.— P. 924-930.
21. Roy B., Chowdhury A., Kundu S. et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation. // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2001.— V. 16, N 9.— P. 1033-1037.
22. Simon T., Becquemont L., Mary-Krause M. et al. Combined glutathione-S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and tacrine hepatotoxicity. // Clin. Pharmacol. Ther.— 2000.— V. 67, N 4.— P. 432-437.
23. Ohnishi T., Ogawa Y., Saibara T. et al. CYP17 polymorphism as risk factor of tamoxifen-induced hepatic steatosis in breast cancer patients. // Oncol. Rep.— 2005.— V. 13, N 3.— P. 485-489.
24. Fromenty B., Robin M.A., Igoudil A. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. // Diabetes Met.— 2004.— V. 30, N 2.— P. 121-138 ;— 2005.— V. 5, N 1.— P. 6-13.
25. Robertson G., Leclercq, Farrell G.C. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. // Am. J. Physiol. Liver Physiol.— 2001.— V. 281, Iss. 5.— G1135-G1139.
26. Aithal G.P., Ramsay L., Daly A.K. et al. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. // Hepatology.— 2004.— V. 39, N 5.— P. 1430-1440.
27. Prandota J. Important role of proinflammatory cytokines/other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicity: depression of drug metabolism during infections/inflammation states, and genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes/cytokines may markedly contribute to this pathology. // Am. J. Ther.— 2005.— V. 12, N 3.— P. 254-261.

С.В. Виноградова, Н.О.Кравченко

МОЛЕКУЛЯРНО -ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ОКРЕМИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Поліморфізм генів ферментів, які метаболізують ліки, може бути причиною гепатотоксичності ряду лікарських препаратів. Це стосується насамперед цитохромів Р-450 (CYP2E1, CYP2D6 та ін.), N-ацилтрансфераз, і глутатіон-S-трансфераз (GST). Найбільш значний гепатотоксичний ефект лікарських препаратів спостерігається в осіб із комбінованим нульовим генотипом GSTT1-GSTM1. На процеси запалення і фіброзування, індукованих гепатотоксичними препаратами, впливає також імунологічний статус пацієнтів, зокрема поліморфізм генів прозапальних і протизапальних цитокінів. Ведучу роль при стеатозі і стеатогепатиті, у тому числі індукованих лікарськими препаратами, відіграє дисфункція мітохондрій.

S.V.Vinogradova, N.A. Kravchenko

MOLECULAR-GENETIC BASIS OF SOME DRUGS HEPATOTOXICITY

Gene polymorphism of metabolising drugs enzymes may be cause of hepatotoxicity of some drugs. Cytochromes P-450 (CYP2E1, CYP2D6), N-acyltransferase, and glutathione-S-transferase play the main role in drug-induced hepatotoxicity. The most significant toxic effect of drugs was established in carriers of "null" genotype GSTT1-GSTM1. Immunological status of patients also influence on inflammation and fibrosis induced with hepatotoxic drugs, namely polymorphism of inflammatory and antiinflammatory cytokines. Mitochondrial dysfunction play the general role in steatosis and steatohepatitis, including drug-induced hepatitis.