

Полиморфизм генов и лекарственное поражение печени

П.Е. Ткаченко, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Polymorphism of genes and drug-induced liver injury

P.Ye. Tkachenko, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать информацию, опубликованную в мировой научной литературе о связи между лекарственным поражением печени и генетическим полиморфизмом ферментов и транспортных систем, задействованных в метаболизме ксенобиотиков.

Основные положения. Лекарственное поражение печени может сопровождаться достаточно широким спектром клинических проявлений, варьируя от бессимптомного повышения активности аминотрансминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности. Большинство случаев поражения связано с явлением идиосинкразии, в основе которого лежит генетическая предрасположенность к образованию реактивных метаболитов в ходе реакций трансформации ксенобиотиков в печени. В настоящей статье освещаются известные на сегодняшний день генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития лекарственного поражения печени. Рассматриваются также перспективные направления диагностики, основанные на использовании молекулярно-генетических методов.

Заключение. Исследования генетического полиморфизма ферментов и транспортеров, участвующих в метаболизме ксенобиотиков в печени, представляются перспективными. Полученные

The aim of review. To analyze publications in the world scientific literature on relation between drug-induced liver injury and genetic polymorphism of enzymes and transport systems, xenobiotics involved in metabolism.

Key points. Drug-induced liver injury can be accompanied by wide spectrum of clinical symptoms, ranging from asymptomatic elevation of aminotransaminases activity to development of fulminant liver failure. The most cases are related to idiosyncrasy phenomenon which is based on genetic predisposition for production of reactive metabolites at xenobiotic transformation reactions in the liver. Types of genetic polymorphism known for today to be associated with the risk of drug-induced liver injury are presented in this article. The perspective trends in diagnostics based on application of molecular genetic methods are taken into account as well.

Conclusion. Studies of genetic polymorphism of enzymes and transporters involved in xenobiotic metabolism in the liver, looks to be perspective. Data of investigations allow to expand the concept of pathogenetic mechanisms of drug-induced liver disease, that, in turn, promotes development of the test systems providing diagnostics at molecular genetic level.

Key words: drugs, mechanisms of drug-induced hepatotoxicity, toxic metabolites.

Ткаченко Петр Евгеньевич – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dr.ptk@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Tkachenko Peter Ye. – post-graduate student, chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. – MD, PhD, professor of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1.

в результате исследований данные позволят расширить понятие о механизмах патогенеза лекарственного поражения печени, что, в свою очередь, ускорит создание тест-систем, обеспечивающих проведение диагностики на молекулярно-генетическом уровне.

Ключевые слова: лекарственные препараты, механизмы развития лекарственной гепатотоксичности, токсические метаболиты.

Лекарственное поражение печени — это повреждение, вызванное приемом ксенобиотиков, к которым относятся как рецептурные, так и безрецептурные медикаментозные средства, в том числе препараты растительного происхождения. Клинические проявления поражения во многом сходны с известными к настоящему времени типами острого и хронического повреждения печени (вирусные, алкогольные гепатиты), тяжесть их течения может варьировать от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности.

В зависимости от соотношения печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы условно выделяют цитолитическую, холестатическую и смешанную формы повреждения печени. Однако эти маркеры не являются специфичными, в результате чего диагноз основывается на исключении других возможных причин острого или хронического поражения печени. Гистологическое исследование, как правило, не позволяет определить лекарственную этиологию, но может быть использовано для устранения других причин развившейся патологии.

Для того чтобы быть уверенным в достоверности диагноза лекарственного поражения печени необходимо учитывать ряд факторов — связь между назначением лекарства и развитием клинической картины, наличие клинических проявлений, характерных для определенного лекарственного средства, а также изменение состояния пациента при отмене и повторном назначении препарата, предположительно вызвавшего поражение печени. Постановку правильного диагноза осложняет и тот факт, что многие лекарственные средства могут приводить к развитию симптомов, отличающихся у разных лиц.

Для выявления и оценки тяжести лекарственного поражения печени были разработаны различные критерии, например шкала CIOMS/RUCAM. Однако в связи с низкой эффективностью созданных алгоритмов, а также определенными сложностями в использовании применение их в клинической практике ограничено, и основным стандартом остается мнение клиницистов [1].

Примерно 10% пациентов с тяжелым лекарственным повреждением печени и желтухой умирают или нуждаются в трансплантации [2].

В редких случаях после клинически выраженного поражения возможно развитие хронического воспаления. Наиболее длительно лекарственное повреждение печени может протекать либо когда преобладают симптомы холестаза, либо при наличии смешанного поражения [3]. Примерно у 1% больных с преобладанием синдрома цитолиза может развиваться криптогенный цирроз печени (ЦП). Риск развития хронической патологии выше у пациентов, длительное время принимавших препарат, вызвавший поражение органа. В случае если такой препарат не был отменен, риск перехода в хроническую форму также может возрасти [4]. Среди пациентов с хроническим гепатитом, перенесших лекарственное поражение печени, у 20% отмечается истинный аутоиммунный гепатит. Однако в этом случае трудно установить причинно-следственную связь. По-видимому, лекарственное вещество играет роль триггера, запускающего процесс развития аутоиммунного гепатита и криптогенного ЦП.

Механизмы развития лекарственной гепатотоксичности условно можно разделить на прямые и косвенные. К косвенным относятся вызванные приемом того или иного препарата внепеченочные нарушения, приводящие к изменению печеночного метаболизма (например, гипертермия, снижение печеночного кровотока, уменьшение поступления крови к желчевыводящим протокам и т. д.). Прямые механизмы включают в себя дозозависимое повреждение печени и развитие реакции идиосинкразии. Современное понятие идиосинкразии близко к понятию ферментопатии, так как проявления болезни часто связаны с недостаточностью определенных звеньев обмена веществ в условиях той или иной внешней нагрузки. В настоящее время выделяют два вида идиосинкразии — метаболическую, в основе которой лежит образование высокореактивных метаболитов в печени, и иммуноаллергическую, связанную с развитием реакций гиперчувствительности.

Предрасположенность к лекарственному поражению печени обусловлена действием ряда факторов: длительность приема, доза, токсический потенциал лекарственного препарата, возраст, пол пациента, сопутствующие нарушения обмена веществ, параллельный прием других медика-

ментозных средств, сопутствующие заболевания печени и генетические факторы, определяющие метаболизм лекарственного вещества и выведение его высокорепактивных метаболитов из гепатоцита, а также чувствительность печени к токсическому действию и способность к адаптации. Большинство известных на сегодняшний день факторов риска лекарственного поражения печени связано с метаболизмом лекарственных препаратов и выведением их токсических метаболитов. Для лучшего понимания патофизиологических механизмов необходимо более подробно рассмотреть все фазы метаболизма лекарственных препаратов.

I фаза — биоактивация, или образование токсических метаболитов в печени, — происходит с участием системы *цитохрома P450* (CYP). Реакции I фазы, или реакции микросомального окисления, протекают при участии микросомальных оксидаз — ферментов, локализованных в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума, функционирующих в комплексе с двумя внемитохондриальными *цепями переноса электронов* (ЦПЭ). Первая цепь состоит из двух ферментов — NADPH-P450 редуктазы и цитохрома P450, вторая включает фермент NADH-цитохром-b₅ редуктазу, цитохром b₅ и стеароил-КоА-десатуразу. Цитохром P450 — гемопrotein, содержащий простетическую группу и имеющий участки связывания для кислорода и ксенобиотика.

Важнейшим свойством ферментов микросомального окисления является широкая субстратная специфичность, что позволяет проводить детоксикацию самых разнообразных веществ. Активность процесса регулируется по механизму индукции. В настоящее время описано около 150 генов цитохрома P450, которые кодируют различные изоформы фермента. Каждая из изоформ имеет множество субстратов. Этими субстратами могут быть как эндогенные липофильные вещества, модификация которых происходит в физиологически нормальных условиях, так и гидрофобные ксенобиотики. Определенные изоформы цитохрома участвуют в метаболизме низкомолекулярных соединений, таких как этанол и ацетон.

Активность микросомальной системы осуществляется на уровне транскрипции или посттранскрипционных изменений. Индукция синтеза CYP позволяет увеличить количество ферментов в ответ на поступление или образование в организме веществ, выведение которых невозможно без участия системы микросомального окисления [5]. Следует отметить, что на сегодняшний день открыто 14 семейств CYP. Явление генетического полиморфизма описано для цитохромов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, что позволяет предположить их роль в развитии гепатотоксичности [6–8]. Этнические различия в структуре и функ-

ционировании определенных изоформ CYP могут предопределять ответ организма на введение тех или иных лекарственных препаратов различным лицам.

Таким образом, этническая принадлежность пациента может быть фактором риска лекарственного поражения печени. Наиболее распространенной изоформой цитохрома CYP2C9 является CYP2C9, представляющая 18% всех CYP [9]. Данный фермент участвует в метаболизме большого числа лекарственных препаратов, включая *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС), с-варфарин, фенитоин и лозартан [10].

Известно, что некоторые субстраты изоформы CYP2C9 приводят к развитию гепатотоксичности у генетически предрасположенных пациентов. Представлено несколько клинических случаев, в которых предполагается возможная роль изоформы CYP2C9 в развитии лекарственного поражения печени [11]. В качестве примера можно привести случай тяжелого поражения печени, который был вызван приемом лефлуномида и обусловлен редким генотипом CYP2C9*3/*3 [12].

Кроме того, известно, что изоформа CYP2C9 участвует в биотрансформации большинства НПВС (диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.). Основываясь на клинических данных, высказано предположение о ведущей роли изоформы CYP2C9 в развитии диклофенак-индуцированной гепатотоксичности. Однако впоследствии показано, что фармакокинетика и потенциальная гепатотоксичность диклофенака не связаны с полиморфизмами изоформы CYP2C9 [13, 14]. Также известно, что эта изоформа принимает участие в биотрансформации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, таких как флувастатин, в токсический метаболит 5-гидрокси-6-гидрокси- и N-диизопропил-флувастатин, хотя наличие у пациентов вариантных генотипов цитохрома не влияло на фармакокинетику флувастатина и развитие гепатотоксичности.

Цитохром CYP2C19 играет ведущую роль в метаболизме таких лекарственных препаратов, как омепразол, диазепам, пропранолол, лабеталол, кетоконазол, варфарин и глюкокортикостероиды. В настоящее время выделяют две ключевые мутации в гене цитохрома — CYP2C19*2 и CYP2C19*3. Первая приводит к замене одной пары нуклеотидов и образованию aberrантного сайта сплайсинга в 5-м экзоне, что вызывает сдвиг рамки считывания и образование стоп кодона. Вторая связана с заменой аденина на гуанин в положении G36 4-го экзона, что также приводит к образованию стоп кодона. Установлено, что мутация CYP2C19*2 встречается в 75% в популяции азиатов и в 95% у европейцев, в то время как CYP2C19*3 распространена в 25% аллелей азиатов и практически не встречается в популяции европейцев. Роль генетических полиморфизмов цитохрома CYP2C19

в развитии лекарственного поражения печени до конца не выяснена. Наблюдались случаи развития тяжелого лекарственного поражения печени, индуцированного приемом противодиабетического препарата троглитазон (зарегистрирован в США в 1997 г., в настоящее время с рынка снят) у лиц с частичной или полной недостаточностью цитохрома CYP2C19.

Цитохром CYP2D6 составляет примерно 2% всех цитохромов печени. Он участвует в окислении более 40 лекарственных средств, включая бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, антипсихотические и антиаритмические препараты, опиоиды. В отличие от других цитохромов CYP2D6 не является индуцируемым. Необходимо отметить, что примерно у 5–10% европеоидов метаболизм лекарственных препаратов и ксенобиотиков, осуществляемый посредством CYP2D6, протекает значительно медленнее, чем в общей популяции в среднем. При этом такая особенность метаболизма отмечается только у 1–2% азиатов [15]. Было показано, что высокая окислительная активность цитохрома CYP2D6 ассоциирована с развитием хлорпромазин (аминазин)-индуцированного гепатита. В некоторых исследованиях рассматривалась также заинтересованность полиморфных вариантов цитохрома CYP2D6 в развитии гепатотоксичности, вызванной приемом дериватов амфетамина и пиперазина [16]. Кроме того, имеются сообщения о том, что некоторые антидепрессанты – субстраты этого же цитохрома могут вызывать лекарственное поражение печени. Например, антидепрессант миансерин, взаимодействуя с цитохромом CYP2D6, превращается в токсический метаболит десметилмиансерин.

В подсемейство цитохрома CYP3A входят 3 изоформы – 3A4, 3A5 и 3A7, которые кодируются геном, локализованным в 7-й хромосоме. Выявлено, что метаболическая активность цитохрома CYP3A4 в отношении лекарственных препаратов варьирует в популяции людей. Так, у одного индивидуума скорость метаболизма определенного лекарственного средства может протекать в 20 раз быстрее, чем у другого. Этот цитохром играет важную роль в метаболизме многих групп медикаментов, таких как иммуносупрессоры, блокаторы кальциевых каналов, антигистаминные, седативные средства и синтетические эстрогены [17]. Также следует отметить, что изоформа P450 цитохрома является наиболее распространенной в печени и тонкой кишке (30% от общего количества вариантов) [18]. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, острый холестаз и/или повышение концентрации вторичных желчных кислот приводят к индукции цитохрома CYP3A4 посредством прегнанового X рецептора (pregnane X receptor – PXR) [19, 20].

Ряд лекарственных препаратов, например флуоксаллин [21], тролеадомицин [22] и троглитазон [23], селективно метаболизируются цитохромом CYP3A4, что может вызывать образование высокореактивных метаболитов и таким образом оказывать гепатотоксическое действие.

II фаза метаболизма ксенобиотиков характеризуется реакциями детоксикации, включающими в себя конъюгацию с глюкуроновой кислотой, сульфатом и глутатионом, в ходе которых к функциональным группам, формирующимся на первом этапе, присоединяются молекулы или группы эндогенного происхождения. Это приводит к снижению токсичности ксенобиотиков и повышению их гидрофильности, а также облегчает их элиминацию из клетки. Однако реактивные метаболиты, образовавшиеся в ходе I фазы, могут не подвергаться детоксикации ферментными системами. *Во-первых*, они могут не являться субстратами для взаимодействия с ферментами II фазы и, *во-вторых*, ферменты II фазы могут не обладать необходимым детоксикационным потенциалом, что определяется генетическими особенностями конкретного организма. К основным ферментам II фазы относятся 4 белка, включая N-ацетилтрансферазу, сульфотрансферазу, глутатионтрансферазу и супероксиддисмутазу. Их роль в реакциях конъюгации заключается в следующем.

1. N-ацетил трансфераза (NAT) катализирует реакции конъюгации, осуществляя перенос ацетильного остатка от ацетил-КоА на азот группы SO_2NH_2 . Скорость реакции N-ацетилирования колеблется в зависимости от вида человеческой популяции. Так, количество быстрых ацетиляторов в азиатской популяции составляет примерно 70%, а в Западной Европе и Северной Америке их частота варьирует от 30 до 60% [24]. Многие лекарственные препараты и их метаболиты могут быть субстратами для реакции N-ацетилирования, например изониазид, сульфониламиды, прокаинамид, гидралазин, кофеин и др.

Активность NAT определяется генетическим полиморфизмом фермента. В настоящий момент в человеческой популяции известно 27 аллелей NAT, наиболее значимыми из которых являются *5, *6 и *7. В опытах *in vitro* показано, что скорость ацетилирования снижается в ряду аллелей $\text{NAT}^*4 > \text{NAT}^*7 > \text{NAT}^*6 > \text{NAT}^*5$. Также была обнаружена связь между медленным ацетилированием лекарственных препаратов и образованием реактивных метаболитов.

Исследование, в котором участвовали 224 пациента из Китая, получавших изониазид по поводу туберкулеза, показало, что риск развития лекарственной гепатотоксичности в 4 раза выше у медленных ацетиляторов [25]. Помимо этого необходимо отметить, что у медленных ацетиляторов тяжесть поражения печени была значительно выше, чем у быстрых. Наибольший риск развития

гепатотоксичности связан с наличием у пациентов генотипов NAT*6/7 и NAT*6/6.

Из сказанного следует, что регулярный мониторинг печеночных трансаминаз показан всем медленным ацетиляторам, получающим изониазид [26]. Лучшее понимание метаболизма изониазида позволяет выделить генетические полиморфизмы, которые могут определять гепатотоксичность препарата. Посредством печеночной NAT изониазид метаболизируется до ацетилизониазида, который затем подвергается реакции гидролиза, превращаясь в ацетилгидразин. Полученное соединение может взаимодействовать с цитохромом CYP2E1, что приводит к образованию промежуточных продуктов, обладающих гепатотоксичностью. В то же время протекает другая реакция: ацетилгидразин ацетируется NAT. В результате образуется нетоксический метаболит диацетилгидразин.

В качестве примера можно привести исследование, в которое вошли 21 здоровый доброволец и 318 пациентов, страдающих туберкулезом. Все они получали изониазид. Было замечено, что у здоровых добровольцев с немутантным генотипом CYP2E1c1/c1 активность цитохрома CYP2E1 значительно выше, чем у лиц с генотипами CYP2E1c1/c2 или CYP2E1c2/c2 [27]. При этом явления гепатотоксичности определялись у 49 (15,4%) из 318 пациентов, получавших противотуберкулезное лечение. Установлено, что у индивидуумов с генотипом CYP2E1c1/c1 риск гепатотоксичности в 2,5 раза выше, чем у обладателей других генотипов CYP2E1. Таким образом, относительный риск развития гепатотоксичности у медленных ацетиляторов, обладающих генотипом CYP2E1c1/c1, повышается в 7,5 раза.

2. Сульфотрансфераза катализирует реакцию конъюгации, в ходе которой остаток серной кислоты ($-SO_3H$) от 3'-фосфоаденозин-5'-фосфата присоединяется к фенолам, спиртам или аминокислотам. Предполагается, что генетический полиморфизм сульфотрансферазы может лежать в основе хлорпромазин-индуцированного лекарственного гепатита [24]. У лиц с недостаточной активностью сульфотрансферазы значительное количество лекарственного вещества подвергается быстрому гидроксигированию системой цитохрома P450, приводя к образованию высокорепактивных метаболитов, что в итоге является триггером развития иммуноаллергического гепатита. Более того, по мнению некоторых авторов, первичный билиарный цирроз может также быть связан с недостаточной активностью сульфотрансфераз.

3. Глутатионтрансфераза играет ключевую роль в обезвреживании ксенобиотиков и инактивации реактивных метаболитов. Этот белок локализован и функционирует во всех тканях и играет важную роль в инактивации эндогенных метаболитов — некоторых стероидных гормонов,

простагландинов, билирубина, желчных кислот и продуктов перекисного окисления липидов. Поскольку оксидативный стресс, вызванный реактивными метаболитами и активными формами кислорода, рассматривается как один из главных факторов повреждения гепатоцитов, детоксикационный потенциал глутатионтрансферазы делает ее наиболее значимым из ферментов II фазы (широкая субстратная специфичность, взаимодействие со многими гидрофобными веществами и их инактивирование).

Модификация ксенобиотиков глутатионтрансферазой может осуществляться тремя различными способами: 1) путем конъюгации субстрата с глутатионом, 2) в результате нуклеофильного замещения, 3) восстановлением органических пероксидов до спиртов. В результате этого удается избежать присоединения реактивных метаболитов к клеточным белкам и вызвать оксидативный стресс.

Было проведено несколько исследований на животных моделях, показавших существенное значение глутатионтрансферазы в предотвращении гепатотоксических реакций [28, 29]. Установлено, что повышенная экспрессия глутатионтрансферазы играет протективную роль [30], в то время как сниженная экспрессия [31], а также дефицит глутатиона [32, 33] связаны с повышенным риском гепатотоксичности. Следует заметить: данный механизм детоксикации реактивных метаболитов преобладает в гепатоцитах, что позволяет судить о важности глутатионтрансферазы и считать ее основной детоксикационной системой печени.

В человеческой популяции явление генетического полиморфизма описано для цитоплазматических глутатионтрансфераз M1 (GSTM1) и T1 (GSTT1). У европеоидов полная делеция гена GSTM1 встречается у гомозигот (нулевой генотип) в 50% случаев, а полная делеция гена GSTT1 — в 25% случаев. Это приводит к снижению метаболической активности глутатионтрансфераз [34]. Японскими исследователями показано наличие статистически достоверной связи между нулевым генотипом GSTM1 и GSTT1 и развитием троглитазон-индуцированного поражения печени. У 33 пациентов из Индии выявлена связь между нулевым генотипом GSTM1 и поражением печени, ассоциированным с приемом противотуберкулезных препаратов (52% против 24%) [35]. Аналогичные данные получены и у пациентов из Китая, которым проводилась противотуберкулезная терапия [36].

Суммируя вышеизложенные клинические данные с результатами, полученными на животных моделях, можно сделать вывод о существенной роли глутатионтрансферазы в механизмах защиты печени при воздействии ксенобиотиков. В недавнем исследовании, куда вошли 154 пациента с диагнозом лекарственного поражения пече-

ни, вызванного приемом нескольких препаратов, было установлено, что риск развития заболевания в 2,7 раза выше у носителей нулевых генотипов GSTM1 и GSTT1 по сравнению с общей популяцией. Относительный риск развития лекарственного поражения печени для пациентов, получавших антибактериальные препараты, составил 3,52, для принимавших НПВС — 5,61. Необходимо отметить также преобладание женщин в группе пациентов с GSTM1 и GSTT1 нулевыми генотипами [37].

4. *Супероксиддисмутаза (СОД)* относится к группе антиоксидантных ферментов. Она катализирует реакцию дисмутации супероксида в кислород и перекись водорода, защищая организм от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов. В человеческой популяции существуют три типа супероксиддисмутазы: СОД1 — находится в цитоплазме, СОД2 — в митохондриях и СОД3 — внеклеточная форма. Первая форма — димерная, тогда как вторая и третья — тетрамерные, состоящие из 4 равных субъединиц. СОД1 и СОД3 содержат медь в активном центре и цинк как структурный компонент, а СОД2 содержит марганец в активном центре (MnСОД). Гены этих форм локализуются соответственно в хромосомах 21, 6 и 4 (21q22.1, 6q25.3 и 4p15.3-p15.1).

MnСОД играет важную протективную роль для гепатоцитов при токсическом поражении печени. В результате обследования 115 пациентов из Тайваня с лекарственным поражением печени установлено, что у 63 гепатотоксичность была обусловлена приемом противотуберкулезных препаратов. Показано также, что лица с генотипами Т/С и С/С MnСОД имели больший риск развития гепатотоксичности по сравнению с носителями генотипа Т/Т MnСОД [38]. Наличие С аллеля приводит к замене аланина на валин в аминокислотной последовательности, что, по-видимому, изменяет спиральную структуру фермента, способствуя его активному перемещению в митохондриальный матрикс. Необычным оказалось то, что развитие лекарственного поражения печени связано с повышенной продукцией MnСОД. Некоторые авторы высказывают гипотезу, согласно которой усиленное образование перекиси водорода у пациентов с аллелью С MnСОД может оказывать токсическое действие на гепатоциты.

III фаза метаболизма ксенобиотиков характеризуется выведением конечных метаболитов. В результате серии биохимических реакций ксенобиотики становятся более гидрофильными и легче выделяются с мочой. Более гидрофобные вещества, или вещества, обладающие большей молекулярной массой (выше 300 кД), чаще выводятся с желчью в кишечник и удаляются с фекалиями.

Основными белками, задействованными в III фазе, являются протеины мультилекарственной резистентности (MRP-белки), относящиеся к

суперсемейству ABC-transporters (ATP-binding cassette transporters). Эти трансмембранные белки, использующие энергию АТФ для переноса вещества в клетку или из клетки, транспортируют самые разнообразные субстраты — от неорганических ионов до полисахаридов и белков. Объединяет их общая доменная организация. В человеческой популяции наиболее изученными являются белки MRP1 и MRP2, обладающие схожей субстратной специфичностью. Ген белка MRP1 локализован в 16-й хромосоме, а MRP2 — в 10-й.

Генетическая предрасположенность к развитию гепатотоксичности на фоне приема ксенобиотиков обуславливается нонсенс и миссенс мутациями. В нормальных условиях транспорт солей желчных кислот и многих других компонентов желчи осуществляется разнообразными АТФ-зависимыми транспортерами, относящимися к суперсемейству ABC-transporters. Два представителя семейства MDRP-гликопротеинов или ABCB — bile salt export pump (BSEP, ABCB11) и белок MDR3 (ABCB4) — играют важную роль в этом процессе наряду с белком MRP2 (ABCC2) [39, 40]. MRP белки и родственные им фосфолипидопротеиновые транспортеры занимают существенное место в защите клеток печени от эндогенных или экзогенных токсинов. MRP2 локализуется на эпикальной каналикулярной мембране гепатоцитов. У предрасположенных лиц прием ксенобиотиков может приводить к ингибированию транспортера, что ведет к холестатическому поражению печени. Прием таких препаратов, как флуоксаллин, тербинафин и сулиндак может сопровождаться развитием внутрипеченочного холестаза, обусловленного ингибированием транспортера желчных кислот [41]. По результатам исследования, проведенного в Корее, с участием пациентов с лекарственным повреждением печени, было показано, что полиморфизм в позиции 1549 гена ABCC2 ассоциирован с гепатоцеллюлярным поражением, в то время как полиморфизм в положении 1777 связан с холестатическим либо со смешанным вариантом патологии [42].

Высказываются гипотезы о роли и MDR3 (ABCB4) в развитии холестаза, ассоциированного с приемом лекарственных препаратов, холестаза беременных, а также о предрасположенности к некоторым заболеваниям желчевыводящих путей [43]. По данным исследования, проведенного в Швейцарии, куда вошли 36 пациентов с лекарственным поражением печени (23 с холестатическим, вызванным приемом антибиотиков, гормональных препаратов и ингибиторов протонной помпы, и 13 — с гепатоцеллюлярным) были обнаружены 4 несинонимичные мутации, характерные для лекарственной формы повреждения. К ним относятся D676Y и G855R гена ABCB11, вызывающие холестатическое поражение, и мутации

I764L и L1082Q гена ABCB4, ассоциированные с холестазом и гепатоцеллюлярным поражением соответственно. Кроме того, было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм в 13 экзоне гена ABCA11 (замена тимина на цитозин в позиции 1331), приводящий к снижению экспрессии транспортера BSEP, значительно чаще встречался у пациентов с холестазом, чем у больных с гепатоцеллюлярным поражением печени и в группе контроля [44].

Заключение

В мире продолжают исследования, направленные на выявление генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием лекарственного поражения печени. Активное изучение особенностей метаболизма ксенобиотиков и эндогенных соединений гепатоцитами даст возможность не только узнать патофизиологические механизмы гепатотоксичности, но и лучше понять физиологические процессы, протекающие в печени. Наибольший интерес и значимость представляет открытие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с риском развития лекарственного поражения печени.

Список литературы

1. *Rochon J, Protiva P, Seeff LB, et al.* Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2008; 48:1175–83.
2. *Bjornsson E, Olsson R.* Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005; 42:481–9.
3. *Bjornsson E, Davidsdottir L.* The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* 2009; 50:511–7.
4. *Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005; 129:512–21.
5. Биохимия. Учебник для вузов / Под ред. *Е.С. Северина.*
6. *Larrey D.* Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002; 22(2):145–55.
7. *Egger T, Dormann H, Ahne G, et al.* Cytochrome P450 polymorphisms in geriatric patients: impact on adverse drug reactions – a pilot study. *Drugs Aging* 2005; 22(3):265–72.
8. *Kirchheiner J, Roots I, Goldammer M, et al.* Effect of genetic polymorphisms in cytochrome P450(CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(12):1209–25.
9. *Kirchheiner J, Brockmoller J.* Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(1):1–16.
10. *Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, et al.* Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52(4):447–50.
11. *Kirchheiner J, Brockmoller J.* Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(1):1–16.
12. *Sevilla-Mantilla C, Ortega L, Agundez JA, et al.* Leflunomide-induced acute hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2004; 36(1):82–4.
13. *Kirchheiner J, Brockmoller J.* Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(1):1–16.
14. *Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al.* The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac *in vivo* and *in vitro*. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57(10):729–35.
15. *Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A.* Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53(2):111–22.
16. *Maurer HH, Kraemer T, Springer D, Staack RF.* Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine(ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. *Ther Drug Monit.* 2004; 26(2):127–31.
17. *Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL, et al.* Novel mutations of CYP3A4 in Chinese. *Drug Metab. Dispos.* 2001; 29(3):268–73.
18. *Klees TM, Sheffels P, Thummel KE, Kharasch ED.* Pharmacogenetic determinants of human liver microsomal alfentanil metabolism and the role of cytochrome P450 3A5. *Anesthesiology* 2005; 102(3):550–6.
19. *Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, et al.* The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(6):3369–74.
20. *Gnerre C, Blattler S, Kaufmann MR, et al.* Regulation of CYP3A4 by the bile acid receptor FXR: evidence for functional binding sites in the CYP3A4 gene. *Pharmacogenetics* 2004; 14(10):635–645.

21. *Lakehal F, Dansette PM, Becquemont L, et al.* Indirect cytotoxicity of flucloxacillin toward human biliary epithelium via metabolite formation in hepatocytes. *Chem Res Toxicol.* 2001; 14(6):694–701.
22. *Andrade RJ, Salmeron FJ, Lucena MI.* Drug hepatotoxicity. In: *The Clinician's Guide to Liver Disease.* Reddy KR, Faust T(Eds). Slack Incorporated, NJ, USA, 2005:321–43.
23. *Kassahun K, Pearson PG, Tang W, et al.* Studies on the metabolism of troglitazone to reactive intermediates in vitro and in vivo . Evidence for novel biotransformation pathways involving quinone methide formation and thiazolidinedione ring scission. *Chem. Res. Toxicol.* 2001; 14(1):62–70.
24. *Chen B, Zhang WX, Cai WM.* The influence of various genotypes on the metabolic activity of NAT2 in a Chinese population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62(5):355–9.
25. *Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al.* Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; 35(4):883–9.
26. *Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, et al.* Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(7):916–9.
27. *Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al.* Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2003; 37(4):924–30.
28. *Ajith TA, Hema U, Aswathy MS.* Zingiber officinale Roscoe prevents acetaminophen induced acute hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45(11):2267–72.
29. *Gum SI, Jo SJ, Ahn SH, et al.* The potent protective effect of wild ginseng(*Panax ginseng* C.A. Meyer) against benzo[a]pyrene-induced toxicity through metabolic regulation of CYP1A1 and GSTs. *J Ethnopharmacol.* 2007; 112(3):568–76.
30. *Tanaka K, Kiyosawa N, Watanabe K, Manabe S.* Characterization of resistance to bromobenzene induced hepatotoxicity by microarray. *J Toxicol Sci.* 2007; 32(2):129–34.
31. *Morishita K, Mizukawa Y, Kasahara T, et al.* Gene expression profile in liver of differing ages of rats after single oral administration of acetaminophen. *J Toxicol Sci.* 2006; 31(5):491–507.
32. *Zhao P, Kalhorn TF, Slattery JT.* Selective mitochondrial glutathione depletion by ethanol enhances acetaminophen toxicity in rat liver. *Hepatology* 2002; 36(2):326–35.
33. *Chan K, Han XD, Kan YW.* An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(8):4611–6.
34. *Lo HW, Ali-Osman F.* Genetic polymorphism and function of glutathione-S-transferases in tumor drug resistance. *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7(4):367–74.
35. *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; 16(9):1033–7.
36. *Huang YS, Su WJ, Huang YH, et al.* Genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase, NAD(P)H:quinone oxidoreductase, glutathione-S-transferase M1 and T1, and the susceptibility to drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2007; 47(1):128–34.
37. *Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, et al.* Glutathione-S-transferase M1 and T1 null genotypes as susceptibility factor for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48(2):588–96.
38. *Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, et al.* The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics* 2003; 13(3):145–57.
39. *Meier PJ, Stieger B.* Bile salt transporters. *Annu Rev Physiol.* 2002; 64:635–61.
40. *Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ.* Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126(1):322–42.
41. *Iverson SL, Utrecht JP.* Identification of a reactive metabolite of terbinafine: insights into terbinafine-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2001; 14(2):175–81.
42. *Choi JH, Ahn BM, Yi J, et al.* MRP2 haplotypes confer differential susceptibility to toxic liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17(6):403–15.
43. *Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R.* MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001; 120(6):1459–67.
44. *Lang C, Meier Y, Stieger B, et al.* Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet. Genomics* 2007; 17(1):47–60.