

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

ГЕНЕТИКО-БИОХИМИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПРОБЛЕМЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

В. В. Закусов уделял большое внимание индивидуальным реакциям на лекарства, что, в частности, было отражено в руководстве под его редакцией “Клиническая фармакология” [1]. По инициативе В. В. Закусова в Институте фармакологии была создана лаборатория фармакокинетики, впервые в фармакологическом учреждении организована лаборатория клинической психофармакологии, рационализировавшая пути внедрения оригинальных лекарственных средств и разработку методов их применения с учетом индивидуальной чувствительности к препаратам. В. В. Закусов, будучи руководителем крупной государственной научной проблемы, в 1975 г. утвердил первый план фармакогенетических исследований, развернутых во 2-ом Московском медицинском институте им. Н. И. Пирогова. В. В. Закусов способствовал созданию кафедр клинической фармакологии в высших медицинских учебных заведениях СССР, которые в настоящее время стали важной структурой в медицинском образовании. Как и в других аспектах деятельности, все эти решения В. В. Закусова заложили теоретическую, организационную и, что чрезвычайно важно, кадровую основу для дальнейшего развития проблемы индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам.

Современная наука трансформировала имевшиеся подходы к индивидуальной оценке эффектов лекарств. Описанные в 20-х годах предыдущего столетия в терминах ED_{50} и LD_{50} индивидуальные различия с середины 50-х годов стали оцениваться с позиций генетики, рассматривающей каждого человека как биохимическую индивидуальность, что *a priori* должно вести к неодинаковому действию лекарств, применяемых в равных дозах.

С середины 50-х годов стали накапливаться факты, объясняющие наследственные основы ряда побочных эффектов лекарств либо их неэффективности. К первым фармакогенетическим феноменам отнесены недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, обуславливающая случаи гемолиза при использовании лекарств с окислительными свойствами; полиморфизм N-ацетилтрансферазы, контролирующей процессы ацетилирования и, соответственно, концентрации в организме препаратов, биотрансформация которых происходит данным путем; наследственные варианты псевдохолинэстеразы, явившиеся причиной тяжелых

осложнений при анестезии. Их углубленные генетические и фармако-биохимические исследования создали основу новой науки — фармакогенетики. Термин был введен в 1957 г. немецким генетиком F. Vogel. В 1962 г. появилась первая обобщающая известные факты монография канадского фармаколога W. Kalow, кафедра которого в Университете г. Торонто внесла решающий вклад в развитие мировой фармакогенетики [8].

Уже первые фармакогенетические феномены определили предмет и методы фармакогенетических исследований. В общем виде их можно представить как выяснение роли наследственных особенностей биохимических процессов, опосредующих фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов в формировании их индивидуальных эффектов.

Практические задачи на первых этапах определялись как прогнозирование реакции на лекарственный препарат у данного индивидуума на основе определения значимых для действия используемого лекарства характеристик пациента. Такие подходы были активно освоены промышленностью. Сегодня повсеместно используются биохимические наборы для определения глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, активности бутирилхолинэстеразы и других фармакогенетических показателей.

К 90-м годам 20-го века наследственные различия активности были найдены практически у всех ферментов, опосредующих как первую, так и вторую фазы биотрансформации лекарств. Наиболее значимым было открытие в 1978 – 80 гг. Idle, Smith и другими исследователями полиморфизма процессов окисления. Широкие популяционные исследования показали, что в различных этнических группах “медленные окислители” составляют от 5 до 60 %, а скорость метаболизма лекарств “быстрыми” и “медленными окислителями” различается в десять и более раз. Изучение специфики метаболизма лекарственных средств позволило предложить модельные препараты, по соотношению между исходным соединением и метаболитами которых можно прогнозировать фармакокинетику других лекарств, биотрансформация которых происходит сходным образом. Методами молекулярной генетики определены наследственные варианты наиболее важных ферментов микросомальной системы метаболизма CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, выявлена их тропность к различным лекарствам. В 1992 г. под редакцией W. Kalow опубликована энциклопедическая

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

монография, обобщающая достижения фармакогенетики на этапе 90-х годов “Pharmacogenetics of Drug Metabolism” [9].

Менее изученными на первых этапах фармакогенетических работ оказались фармакодинамические процессы. Однако внедрение методов молекулярной генетики обеспечило развитие исследований рецепторных образований, число фармакогенетических данных по которым возрастает в геометрической прогрессии [10].

Параллельно исследованиям на человеке интенсивно проводились фармакогенетические эксперименты. С использованием инбредных животных доказан генетический контроль эффектов практически всех психофармакологических средств, алкоголя, наркотиков. Многие зависимые от биотрансформации различия в реакциях больных воспроизведены на животных, в результате чего появились экспериментальные модели, имитирующие тот или иной тип метаболизма. Получены важные корреляции между особенностями фармакологического эффекта и фенотипом нейрохимических систем, его опосредующих.

По-разному рассматривался вопрос о применимости данных, полученных на инбредных животных, у человека. Например, W. Kalow отрицал подобную возможность. Тем не менее случаи гомологичных мутаций у экспериментальных животных и человека и зарегистрированное сходство в вариантах эффектов лекарств позволяют рассматривать фармакогенетический эксперимент как необходимый инструмент для выяснения наследственного контроля, особенно процессов фармакодинамики. В 1982 г. нами была предложена экспериментально-фармакогенетическая методология, предусматривающая последовательные этапы фармакогенетических исследований, от регистрации различий в эффектах до выяснения их генетически контролируемых механизмов и определения доступных у человека маркеров. Основной предпосылкой была проверка прогностической значимости для человека обнаруженных на животных фармакогенетических параметров [2]. В этом аспекте подробно изучены наследственные различия в эффектах бензодиазепиновых анксиолитиков, психостимуляторов, антидепрессантов, алкоголя и других веществ [7]. Установлены закономерности зависимости эффектов психотропных средств от фенотипа эмоционально-стрессовых реакций, что позволило найти ряд параметров, обладающих высокой прогностической значимостью [4, 5]. Более того, на основании изучения нейрохимической организации центральной нервной системы животных, обладающих разным типом поведения при эмоционально-стрессовом воздействии, выявлены новые мишени фармакологической регуляции, направленной на определенный фенотип стрессового ответа, описываемый как реакция “замирания”. Разработан и изучается в клинике препарат афобазол, являющийся оригинальным селективным анксиолитиком, свободным от нежелательных эффектов бензодиазепинов [1, 3].

Таким образом, фармакогенетические исследования обеспечивают не только индивидуальное применение известных лекарств, но и создают основу для разработки новых фармакологических препаратов.

На рубеже столетия фармакогенетика получила новый импульс в развитии, обусловленный расшифровкой генома человека. Возможность ДНК типирования позволяет прямо анализировать важные для лекарственного эффекта гены с целью прогнозирования эффекта [6, 11]. Перспективной рассматривается возможность прямого фармакологического воздействия на гены, изменения в которых вызывают развитие патологических состояний. Однако решение этой проблемы, описываемой новым термином фармакогеномика, не является делом сегодняшнего дня. Ограничения фармакологической регуляции, основанной на расшифровке генома, заключаются в недостаточной изученности роли продуктов генного синтеза в гомеостатических процессах. Решение этих вопросов входит в задачи новой науки протеомики, выясняющей структуру и функции синтезируемых пептидов с учетом их посттрансляционного процессинга. Тем не менее, уже сейчас ведутся разработки лекарственных средств, включающих или ограничивающих активность генов, на основе антисмысловых последовательностей нуклеотидов (так называемых антисенсовых олигонуклеотидов). Наибольшие трудности, с которыми сталкиваются разработчики, — решение проблемы доставки соединений *in vivo*, их дозирования, определение спектра побочных действий.

Весьма перспективным для создания новых лекарств и изучения механизмов действия известных препаратов является оценка их влияния на экспрессию генов. Сегодняшние технологии ДНК типирования позволяют одновременно исследовать реакции до 10000 генов. Учитывая возможность аналогичной оценки при развитии патологических состояний, выявление многочисленных генных мишеней легко предсказуемо.

Таким образом, расшифровка генома человека и внедрение методологий изучения и регистрации вариативности ДНК позволяют дополнить применявшиеся фармакогенетикой методы фенотипирования генотипированием. Однако для медицинского применения у конкретного больного необходимо использовать оба подхода.

Возможность анализа генома в целом, дополненная данными протеомики, обеспечит подходы к созданию методов лечения мультифакториальных заболеваний. Однако как разработка средств лечения, так и их применение, ввиду прогнозируемой множественности мишеней потребуют новых качественных решений, основанных на компьютеризации.

Определяя перспективы развития фармакогенетики и фармакогеномики, можно полагать, что эти научные подходы обеспечат прогресс фундаментальных фармакологических проблем индивидуальной чувствительности и избирательности действия лекарств.

Вопросы избирательности будут решаться в соответствии с наличием мишени у индивидуума не только на стадии использования лекарства, но и на этапах его разработки, вплоть до создания фармакотерапевтических средств для отдельного больного.

Развитие фармакогенетики и фармакогеномики по социальной значимости может сравниться только с достижениями физики первой половины 20-го века, изменившими ход истории и мировых событий. Открывающиеся перспективы фармакологии при всех тенденциях мировой интеграции будут в ближайшем будущем определять позиции государств в мировом сообществе.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Закусов (ред.), И. В. Комиссаров, В. Н. Синюхин и др., *Клиническая фармакология*, Москва, Медицина (1978).
2. С. Б. Середенин, Ю. А. Бледнов, Б. А. Бадыштов, *Экологическая генетика человека*, А. Н. Саприна, Г. Г. Порощенко (ред.), ВИНТИ, Итоги науки, т.6, Москва (1982), сс. 90 – 143.
3. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов и др., *Вестн. РАМН*, **11**, 3 – 9 (1998).
4. С. Б. Середенин, Б. А. Бадыштов, Г. Г. Незнамов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(1), 3 – 12 (2001).
5. С. Б. Середенин, Б. А. Бадыштов, Г. Г. Незнамов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(2), 3 – 11 (2001).
6. С. Б. Середенин, Ю. В. Вахитова, В. А. Вахитов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(3), 3 – 12 (2001).
7. *Biological Basis for Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs*, S. Seredenin, V. Longo, G. Gaviraghi (eds), Graffham Press Ltd., York (1994).
8. W. Kalow, *Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London (1962).
9. *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*, W. Kalow (ed), New York, Pergamon Press (1992).
10. *Pharmacogenomics. Drugs and Pharmacological sciences*, Vol. 113, W. Kalow, U. Meyer, R. F. Tyndale (eds.), New York, Basel, Marcel Dekker Inc. (2001).
11. *Pharmacogenomics. The search for Individualized Therapies*, J. Licinio and M. L. Wong (eds.), WILEY-VCH Verlag GmbH Weinheim (2002).

Поступила 27.01.03

GENETICO-BIOCHEMICAL APPROACH TO THE PROBLEM OF INDIVIDUAL SENSITIVITY WITH RESPECT TO DRUGS

S. B. Seredenin and E. A. Val'dman

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The paper addresses evolution of the concept of individual sensitivity to drugs, based on the new pharmacogenetic and pharmacogenomic approaches. The possibility of geno- and phenotypy of the pharmacodynamic and pharmacokinetic processes, aimed at establishing the parameters ensuring reliable prediction of the individual response of a patient. The promising pharmacogenomic methods will allow to create preparations directly acting upon defective genes or the related products. Factors limiting the development of pharmacogenomic methods, related to the lack of data on the structure and physiological properties of protein products and their metabolites, are considered.