

# Роль генетического полиморфизма В ОНКОЛОГИИ

Е.Б. Блохина

НИИ Детской гематологии МЗ РФ

*Данный обзор посвящен рассмотрению двух аспектов генетического полиморфизма. Оба аспекта имеют непосредственное отношение к наиболее важным вопросам онкологии: почему люди болеют опухолевыми заболеваниями и как их надо лечить. Фармакогенетика не может дать исчерпывающего ответа на эти вопросы. Ее задачей является лишь попытка понять, почему кто-то болеет, а кто-то нет, кто-то хорошо переносит терапию и выздоравливает, а у кого-то развивается выраженная токсичность и наблюдается дальнейшая прогрессия заболевания. Изучение генетического полиморфизма позволило сформулировать понятие предрасположенности. Оказалось, что люди отличаются друг от друга по целому ряду параметров. Замена одного нуклеотида в генетическом коде может привести к совершенно иному функционированию кодируемого белка. Замена нескольких нуклеотидов в разных генах приводит к изменению функционирования целой системы. Понятие предрасположенности подразумевает существование такого предрасположенного фона, при котором действие неблагоприятных факторов может привести к развитию болезни.*

Предрасполагающее значение для онкологических заболеваний описано на сегодняшний день для нескольких полиморфных ферментов. Прежде всего это касается ферментов MPO, SULT, MTHFR.

MPO – миелопероксидаза - фермент, экспрессирующийся в активированных нейтрофилах. Полиморфизм этого фермента является наиболее значимым для развития рака легких. Показано, что действие многих канцерогенных факторов, таких как частицы табачного дыма и асбеста, приводит к миграции нейтрофилов в область повреждения. Активированные нейтрофилы экспрессируют в большом количестве миелопероксидазу, главной функцией которой является синтез гипохлорита и продукция синглетного кислорода. Задуманная природой активация процессов окисления, призванная бороться с бактериальными патогенами, приводит к значительному повреждению и собственных клеток. Помимо прямого генотоксического действия миелопероксидаза активирует канцерогены, присутствующие в табачном дыме и других аэрополлютантах. Метаболиты ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и гетероциклических аминов обладают мутагенной активностью, способностью повреждать ДНК [1]. Чем выше активность миелопероксидазы, тем сильнее повреждающее действие. Однако оказалось, что не все люди обладают одинаковой способностью к синтезу миелопероксидазы. В первом исследовании, проведенном на белых американцах, было показано, что около 25% людей наследуют особый вариант гена миелопероксидазы, характеризующийся низкой экспрессией. Суть полиморфизма заключается в одонуклеотидной замене гуанина на аденин в промотерной области (Г→А). Эта замена приводит к потере сайта, связывающего транскрипционные факторы в гормон-чувствительном

элемента [2]. Наследование двух копий (А/А генотип) этого вариантного гена ассоциируется с 70% уменьшением риска развития рака легких [3]. В европеоидной расе обладателями А/А генотипа являются 8-10% людей. В последующем исследовании *Cascorbi et al.*, проведенном в Германии, оценивалась протективная роль полиморфизма MPO в отношении рака гортани и глотки. Оказалось, что носительство даже одного вариантного аллеля (А/Г генотип) уменьшает риск рака гортани (относительный риск – 0,66), но не оказывает никакого влияния на частоту рака глотки [4].

SULT – сульфотрансферазы, семейство ферментов, для которых была доказана роль в активации большого количества канцерогенов, в том числе полициклических ароматических углеводородов и гетероциклических аминов [5]. В эпителиальных клетках грудной железы экспрессируются два фермента этого семейства: SULT1A1 и SULT1A3 [6]. Для SULT1A1 был охарактеризован полиморфизм в кодирующей области, заключающийся в замене гуанина на цитозин (Г→Ц) в 213 кодоне [7]. Замена одного нуклеотида на другой приводит к синтезу фермента со сниженной функциональной активностью. Снижение активности для данного фермента играет такую же роль, как и для MPO. Результатом является 10-300-кратное уменьшение синтеза канцерогенов из проканцерогенов. Это означает, что женщины, гомозиготные по этому вариантному аллелю, возможно, менее предрасположены к раку молочной железы. Частота вариантного аллеля в европейской популяции составляет 63-68% [8].

MTHFR (метилен-тетрагидрофолат редуктаза) – фермент, ответственный за восстановление метилена-ТНФ (тетрагидрофолат) в метил-ТНФ [9]. Метилен-ТНФ является кофактором для реакции метилирования нуклеотида dUMP в dTMP. Метил-ТНФ играет

не менее важную роль и является донором метильной группы для синтеза метионина из гомоцистеина. Уменьшение активности МТНFR приводит к преимущественному накоплению метилена-ТНФ и дефициту метил-ТНФ. Нарушение баланса в этой системе носит дуалистический характер. С одной стороны, это уменьшает хромосомную ломкость и увеличивает хромосомную стабильность, с другой – приводит к увеличению концентрации гомоцистеина. Повышенная хромосомная ломкость, как известно, является одним из основных механизмов канцерогенеза [10]. Накопление кофактора метилена-ТНФ способствует адекватному метилированию урацила и предотвращает его избыточное «встраивание» в ДНК. «Встраивание» урацила опасно тем, что при последующем его «вырезании» ферментами репарации образуются разрывы в ДНК, которые и являются молекулярной основой хромосомной ломкости [11]. В основе нарушения функциональной активности МТНFR лежит генетический полиморфизм. Описаны два вариантных аллеля. Один характеризуется заменой в 677-м положении цитозина на тимин (С→Т), другой – заменой в 1298-м положении аденина на цитозин (А→С). В европейской популяции 12% людей являются гомозиготами по С677Т (Т/Т генотип) аллелю и 10% гомозиготами по А1298С (С/С генотип) аллелю. Одновременное присутствие двух замен на одном аллеле является чрезвычайно редким событием, так же как и гетерозиготность по двум вариантным аллелям. Активность фермента при Т/Т-генотипе составляет 30%, а при С/С-генотипе – 60% от генотипа дикого типа [12]. Интересно, что дополнительное включение в рацион фолиевой кислоты или продуктов, богатых фолатами (фрукты, овощи), позволяет преодолеть функциональную недостаточность фермента [13]. Дело в том, что замена в 677-м положении находится в области связывания МТНFR с кофактором FAD (флаavin аденин динуклеотид). При изменении структуры этой области диссоциация фермента с кофактором происходит слишком быстро для осуществления полноценной каталитической функции. В случае избытка внутриклеточный фолат обеспечивает более плотное взаимодействие МТНFR с FAD и нормализует его активность.

Доказано протективное действие накопления метилена-ТНФ в отношении нескольких онкологических заболеваний. Прежде всего это касается острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и колоректального рака. Примечательно, что только лимфобластный лейкоз выявил ассоциацию с полиморфизмом МТНFR. Всего было проведено несколько исследований в педиатрии и во взрослой гематологии [14, 15, 16]. Результаты этих исследований были сопоставимы. У людей с генотипом Т/Т отмечалось уменьшение риска острого лимфобластного лейкоза в 4,3 раза. Значение С/С генотипа менее однозначно, некоторые исследователи отмечают 14-кратное уменьшение риска, другие не находят его ассоциации с лейкозом. Интересные результаты

дало исследование *Krajinovic et al.* [17]. Он разделил всех детей, больных ОЛЛ, на две группы: рожденных до 1996 г. и после. В основе такой стратификации лежала рекомендация канадского Министерства здравоохранения от 1996 г. о дополнительном включении фолиевой кислоты в рацион питания беременных женщин. Оказалось, что протективный эффект вариантного аллеля присутствует только у детей, рожденных до 1996 г. Частота вариантного аллеля у детей, рожденных после 1996 г., была сопоставима с контрольной группой.

Противоположные данные были получены для колоректального рака. При общем признании протективного значения Т/Т-генотипа роль фолатов оценивается иначе. Большинство исследователей склоняются к мнению, что адекватное потребление фолатов способствует уменьшению риска развития колоректального рака [18]. В исследовании *Ma et al.* было проанализировано значение полиморфизма МТНFR в зависимости от сывороточной концентрации фолиевой кислоты [19]. У мужчин, обладающих Т/Т-генотипом и нормальным уровнем фолиевой кислоты, риск развития колоректального рака был в три раза ниже по сравнению с обладателями С/С- и С/Т-генотипов. При этом частота колоректального рака в группе с Т/Т-генотипом и низким уровнем фолиевой кислоты была сопоставима с частотой в группах с С/С- и С/Т-генотипом.

Накопление гомоцистеина также, в свою очередь, имеет неблагоприятные последствия. В ряде исследований была описана роль гомоцистеина в предрасположенности к раннему инфаркту миокарда [20], тромбофилии [21], рождению детей с незаращением нервной трубки [22] и синдромом Дауна. Было показано, что снижение активности МТНFR по материнской линии сопровождается 2,6-кратным увеличением риска рождения ребенка с трисомией 21 хромосомы. Интересной особенностью является тот факт, что снижение активности может оказать свое действие через поколение, то есть нарушение расхождения хромосом в мейозе, лежащее в основе развития синдрома, может происходить в половых клетках женского организма еще во внутриутробном периоде [12].

Другой областью исследований генетического полиморфизма в онкологии является противоопухолевая терапия. Знание особенностей метаболизма необходимо, в первую очередь, для индивидуализации подхода к назначению препаратов. Это означает не отказ от протоколов лечения, а лишь дальнейший поиск факторов риска и выделение, возможно, новых прогностических групп, требующих особого подхода. Наиболее изученными примерами взаимосвязи полиморфизма ферментов с токсичностью и эффективностью противоопухолевой терапии являются TPMT, DPD, GST, CYP3A4.

TPMT – тиопурин S-метилтрансфераза – фермент, для которого на сегодняшний день не идентифицирован эндогенный субстрат. Критическое значение он

приобретает при применении препарата 6-МП (6-меркаптопурин). ТРМТ катализирует реакцию метилирования 6-МП, которая приводит к образованию метаболитов, обладающих значительно меньшей токсичностью, чем исходное соединение. Для гена ТРМТ описан полиморфизм, приводящий к синтезу белка с нарушенной каталитической активностью. Изменение активности ТРМТ сопровождается накоплением тиогуанина в гемопоэтических клетках, и вследствие этого выраженной миелосупрессией [23]. Около 11% людей гетерозиготны по вариантному аллелю, 0,3% - гомозиготны. У таких людей токсичность 6-МП наиболее выражена [24].

DPD – дигидропиримидин дегидрогеназа - играет роль в метаболизме 5-FU (5-фторурацила). DPD отвечает за первый этап детоксикации 5-FU. Во многих исследованиях была продемонстрирована ассоциация дефицита DPD с выраженной токсичностью 5-FU вплоть до развития смертельного исхода [25]. В исследовании *van Kuilenburg et al.* было показано, что у пациентов с дефицитом DPD нейтропения 4-й степени встречается в 55% случаев, в то время как у пациентов, гомозиготных по дикому аллелю, только в 13% [26]. Определение уровня экспрессии DPD в опухолевых клетках имеет большое значение и как прогностический фактор ответа на терапию 5-FU. Наличие прямой зависимости между его экспрессией и резистентностью было продемонстрировано в исследовании *Salonga et al.* [27]. Они показали, что низкая экспрессия DPD (менее  $2,5 \times 10^{-3}$  ед/мг белка) в опухолевых клетках коррелирует с 50% частичным ответом на терапию, в то время как у пациентов с высокой экспрессией (более  $2,5 \times 10^{-3}$  ед/мг белка) наблюдалась полная резистентность к 5-FU.

GST – семейство ферментов глутатион-S-трансфераз. Их функция заключается в конъюгировании электрофильных соединений с глутатионом, что приводит к их инактивации и выведению из организма. GST необходимы для метаболизма алкилирующих препаратов, доксорубинина и винкристина [28]. В семейство GST входят 5 ферментов. Полиморфизм описан для трех из них: GSTT1, GSTM1, GSTP1. 50% людей являются гомозиготами по вариантному аллелю GSTT1 (GSTT1<sup>-</sup>) и 20% - гомозиготами по вариантному аллелю GSTM1 (GSTM1<sup>-</sup>). Образование вариантных аллелей происходит в результате делеции генов, поэтому у таких людей экспрессия ферментов полностью отсутствует. Для GSTP1 описан другой механизм. Он заключается в замене одного нуклеотида, которая приводит к синтезу фермента с измененной каталитической активностью и низкой стабильностью. Частота вариантного аллеля GSTP1 различна в популяциях. Исследователи Children's Cancer Group показа-

ли, что у детей с острым миелобластным лейкозом, гомозиготных по GSTT1<sup>-</sup>, продолжительность жизни при получении терапии, включающей высокие дозы антрациклинов и цитарабина, меньше. Частота смерти выше в ремиссии и обусловлена токсичностью терапии. Количество рецидивов сопоставимое [29].

Отдельного рассмотрения требует такое осложнение химиотерапии, как развитие вторичной опухоли после лечения первичного заболевания. По оценке *Flannery*, ее частота достигает 7% [30]. Острые миелобластные лейкозы являются одними из наиболее часто встречаемых вторичных опухолей [31]. В исследовании, проведенном японскими авторами [32], частота вторичного острого миелобластного лейкоза была в 4,6 выше у взрослых больных с GSTT1<sup>-</sup> генотипом. В исследовании *Allan et al.* была показана ассоциация вторичного лейкоза с GSTP1 вариантным аллелем [33].

CYP3A4 является одним из ферментов семейства цитохромов P450. Он метаболизирует большое количество лекарственных препаратов, в число которых входят вепезид, тенипозид, циклофосфамид, ифосфамид и винбластин. Для CYP3A4 описано несколько вариантных аллелей. Наиболее частым и значимым для клинической практики является аллель с заменой в регуляторной области аденина на гуанин (CYP3A4-V). Ферментативная активность вариантного фермента исследователями оценивается неоднозначно. Одни авторы придерживаются мнения, что она выше, чем у фермента дикого типа [34, 35], другие считают, что ниже [36, 37]. Значение полиморфизма этого фермента было исследовано группой *Felix et al.* [38]. Они обнаружили, что CYP3A4-V обладает протективными свойствами в отношении развития вторичного острого миелобластного лейкоза после лечения ОЛЛ у детей.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о значении полиморфизма ферментов в противоопухолевой терапии являются фрагментарными. Создание практических рекомендаций для индивидуального подбора терапии на основании результатов генотипирования требует более тщательного изучения в популяционных исследованиях с учетом роли всех возможных факторов, определяющих токсичность и эффективность терапии.

Роль генетического полиморфизма в развитии онкологических заболеваний находится на стадии активного изучения. Но уже сейчас накопленные данные свидетельствуют о том, что эта роль является одной из ведущих. Дальнейшие исследования в этой области позволят не только лучше понять механизмы канцерогенеза, но и выделить группу людей, предрасположенных к развитию онкологических заболеваний. А это значит, что уже в скором будущем появится возможность эффективной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abel S.M., Back D.J. Cortisol metabolism in vitro—III. Inhibition of microsomal 6 $\beta$ -hydroxylase and cytosolic 4-ene-reductase // *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1996, V. 46, P. 827-832
2. Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J. and Daly A.K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. — *Lancet*, 2001, V. 1353, P. 717-719.
3. Amirimani B., Walker B.L., Weber B.L., Rebbeck T.R. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4 - *J Natl Cancer Inst*, 1999, V. 91, P. 1588-1590.
4. Barch D.H., Rundhaugen L.M., Pillay N.S. Ellagic acid induces transcription of the rat glutathione S-transferase-Ya gene. — *Carcinogenesis* 1999, V. 16, P. 665-668.
5. Benet L.Z., Kroetz D.L. and Sheiner L.B. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9th ed. (Hardman JG and Limbird LE eds) 1996, p. 3-27, McGraw-Hill, New York.
6. Benet L.Z. 27th Gordon research conference on drug metabolism. July 6-13, 1997.
7. Bertilsson L., Dahl M.L., Sjoqvist F., Aberg-Wistedt A., Humble M., Johansson I. et al. Molecular basis for rational mega-prescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquin. — *Lancet*, 1996, V. 341, P. 363.
8. Catalano M. The challenges of psychopharmacogenetics // *Am J Hum Genet*, 2001, V. 65, P. 606-610.
9. Chin K.V., Pastan I., Gottesman M.M. Function and regulation of the multidrug resistance gene. — *Adv Cancer Res* 2000, V. 60, P. 157-180.
10. Corder E.H., Saunders A.M., Risch N.J. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for Alzheimer disease. — *Nat. Genet.*, 1994.
11. Dai D., Tang J., Rose R., Hodgson E., Bienstock E., Mohrenweiser H. Identification of Variants of CYP3A4 and Characterization of Their Abilities to Metabolize Testosterone and Chlorpyrifos. — *JPET*, 2001, V. 299, P. 825-831.
12. Elangovan V., Sekar N., Govindasamy S. Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis. — *Cancer Lett* 1999, V.87, P. 107-113.
13. Evans D.A.P. Genetic factors in drug therapy // In: *Clinical and Molecular Pharmacogenetics*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
14. Evans W.E. and Relling M.V. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. — *Science* (Wash DC), 1999, V. 286, P. 487-491.
15. Feldman E.B. How grapefruit juice potentiates drug bioavailability. — *Nutr Rev* 2001, V. 55, P. 398-400.
16. Gonzales F.J. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential // *Clin Pharmacokinet.* 2000, V. 26, P. 59-70.
17. Guengerich F.P. Cytochrome P450 3A4: regulation and role in drug metabolism. - *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1999, V. 39, p. 1-17.
18. Gustavson L.E., Benet L.Z. Menopause: Pharmacodynamics and pharmacokinetics. — *Exp Gerontol*, 1994, V. 29, P. 437-444.
19. Haining R.L., Hunter A.P., Veronese M.E., Trager W.F. and Rettie A.E. Allelic variants of human cytochrome P450 2C9: Baculovirus-mediated expression, purification, structural characterization, substrate stereoselectivity, and prochiral selectivity of the wild-type and I359L mutant forms. — *Arch Biochem Biophys*, 1999, V. 333, p. 447-458.
20. Hein D.W., Dol M.A., Fretland A.J., Leff M.A., Webb S.J., Xiao G.H., Devanaboyina U.S., Nangju N.A. and Feng Y. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. - *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2000, V. 9, p. 29-42.
21. Hustert E., Haberl M., Burk O., Wolbold R., He Y.Q., Klein K., Nuessler A.C., Neuhaus P., Klattig J., Eisel R. et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. — *Pharmacogenetics*, 2001, V. 11, p. 773-779.
22. Hughes H.B., Biehl J.P., Jones A.P., Schmidt L.H. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis // *Am Rev Tuberculosis*, 1964, V. 70, p. 266-273.
23. Johansson I., Lundquist E., Bertilsson L., Dahl M.L., Sjoqvist F., Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquin. - *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1999, V. 90, p. 11825-11829.
24. Kalow W. Pharmacogenetics: heredity and the response to drugs. Philadelphia: W. B. Saunders; 1962.
25. Keating G.A., Layton D.W. and Felton J.S. Factors determining dietary intakes of heterocyclic amines in cooked foods. - *Mutat. Res.*, 2000, V. 443, p. 149-156.
26. Kerlan V., Dreano Y., Bercovici J. Nature of cytochrome P450 involved in the 2-/4-hydroxylation of estradiol in human liver microsomes // *Biochem Pharmacol*, 1995, V. 44, p. 1745-1756.
27. Koch I., Weil R., Wolbold R. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome p450 3A mRNA. - *Drug Metab Dispos*, 2002, V. 30(10), p. 1108-14.
28. Kuivenhoven J.A., Jukema J.W. The role of a common variant of the cholesterol ester transfer protein in the progression of coronary atherosclerosis // *N Engl J Med*, V. 338, p. 86-93.
29. Lazarou J., Pomeranz B.H. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients — *JAMA*, 1999, V. 279, p. 1200-1205.
30. Linder M.W., Prouch R.A. Pharmacogenetics: A laboratory tool for optimizing therapeutic efficacy // *Clin. Chem.*, 1999, V. 43, p. 254-266.
31. Liska D. The detoxification enzyme systems // *Altern Med Rev*, 1998, V. 3, p.187-198.
32. Mancinelli L., Cronin M., Sadee W. Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. — *AAPS*
33. Manson M.M., Ball H.W.L., Barrett M.C. et al. Mechanism of action of dietary chemoprotective agents in rat liver: induction of phase I and II drug metabolizing enzymes and aflatoxin B1 metabolism // *Carcinogenesis*, 2001, V. 18, p. 1729-1738.
34. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M., Solomon S. and Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // *J Clin Invest*, 2001, V. 100, p. 3184-3188.
35. Maurel P. The CYP3 Family. In: Ioannides C. ed. *Cytochromes P450: Metabolic And Toxicological Aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc; 1996:241-270.
36. Meyer U., Zanger U. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism - *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, V. 37, p. 269-296.
37. Morais S., Wilkinson G.R., Blaisdell J., Nakamura K., Meyer U.A., Goldstein J.A. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // *J Biol Chem*, 1999, V. 269, p. 15419-15422.
38. Offord E.A., Mace K., Ruffieux C. et al. Rosemary components inhibit benzo(a)pyrene-induced genotoxicity in human bronchial cells // *Carcinogenesis*, 1998, V. 16, p. 2057-2062.
39. Pantuck E.J., Pantuck C.B., Garland W.A. et al. Stimulatory effect of brussels sprouts and cabbage on human drug metabolism // *Clin Pharm Ther* 1995, V. 25, p. 88-95.
40. Park B.K., Kitteringham N.R., Pirmohamed M., Tucker G.T. Relevance of induction of human drug-metabolizing enzymes: pharmacological and toxicological implications // *Br J Clin Pharmacol*, 2001, V. 41, p. 477-491.
41. Pascucci J.M., Jounaidi Y., Drocourt L., Domergue J., Balabaud C., Maurel P. and Vilarem M.J. Evidence for the presence of a functional pregnane X receptor response element in the CYP3A7 promoter gene // *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, V. 260, p. 377-381.
42. Rebbeck T.R., Jaffe J.M., Walker A.H., Wein A.J., Malkowicz S.B. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4 // *J Natl Cancer Inst*, 1999, V. 90, p. 1225-1229.
43. Rebbeck T.R. More about: modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4 [Letter] // *J Natl Cancer Inst*, 2000, V. 92, p. 76.
44. Rettie A.E., Wienkers L.C., Gonzalez F.J., Trager W.F. and Korzekwa K.R. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9 // *Pharmacogenetics*, 1999, V. 4, p. 39-42.
45. Roses A. Pharmacogenetics // *Human Molecular Genetics*, 2001, V. 10, N 20, p. 2261-2267.
46. Roses A. Pharmacogenetics and the practice of medicine // *Nature*, 2001, V. 405, p. 857-865.
47. Sata F., Sapone A., Elizondo G., Stocker P., Miller V.P., Zheng W., Raunio H., Crespi C.L. and Gonzalez F.J. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity // *Clin Pharmacol Ther*, 2000, V. 67, p. 48-56.
48. Saunders A.M., Strittmatter W.J. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. — *Neurology*, 1993, V. 43, P. 1467-1472
49. Shi M., Bleavins M. Pharmacogenetic Application in Drug Development and Clinical Trials, 2001, V. 29, p. 591-595
50. Shimada T., Yamazaki H., Miura M., Inui Y. and Guengerich F.P. Interindividual variation in human liver cytochrome P450 enzyme involved in the oxidation of drugs: studies with liver microsomes of 30 Japanese and Caucasians // *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, V. 270, p. 414-423.
51. Stockley I.H. Drug interactions. 5<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
52. Tradger M., Stoll S. Cytochromes P450. Their impact on drug treatment // *Hospital Pharmacist*, 2002, V. 9, p. 357-382.
53. Turki J., Pak J., Green S.A., Martin R.J. and Liggett S.B. Genetic polymorphisms of the beta-2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: Evidence that gly16 correlates with the nocturnal phenotype // *J Clin Invest*, 2001, V. 95, p. 1635-1641.
54. Vermeulen N.P.E. Role of metabolism in chemical toxicity. In: Ioannides C. ed. *Cytochromes P450: Metabolic And Toxicological Aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc; 1996:29-53.
55. Vessel E.S. Advances in pharmacogenetics and pharmacogenomics // *J Clin Pharmacol*, 2000, V.40, p. 930-938.
56. Wachter V.J., Wu C.-Y., Benet L.Z. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: Implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy // *Mol Carcinog*, 1995, V. 13, p. 129-134.
57. Wandel C., Witte J.S., Hall J.M., Stein C.M., Wood A.J., Wilkinson G.R. CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4\*1B 5'-promoter region polymorphism // *Clin Pharmacol Ther*, 2000, V. 68, p. 82-91.
58. Waxman D.J., Attisano C., Guengerich F.P. Human liver microsomal steroid metabolism: identification of the major microsomal steroid hormone 6 $\beta$ -hydroxylase cytochrome P-450 enzyme // *Arch Biochem Biophys*, 1990, V. 263, p. 424-436.
59. Wolf et al. Pharmacogenetics // *BMJ*, 2000, V. 320, p. 987.
60. Wrighton S.A., Molowa D.T. and Guzelian P.S. Identification of a cytochrome P-450 in human fetal liver related to glucocorticoid-inducible cytochrome P-450H1p in the adult. - *Biochem Pharmacol*, 1988, V. 37, p. 3053-3055.
61. Yamazaki H., Shimada T. Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochrome P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes // *Arch Biochem Biophys*, 1998, V. 346, p. 161-169.