

Г.О. Полуденко¹,
 П.Б. Антоненко^{1*},
 К.О. Антоненко¹,
 О.В. Макаренко²

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА CYP3A4*1G ЯК ПРЕДИКТОР ГЕПАТОКСИЧНОСТІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет¹
 Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна
 Дніпровський державний медичний університет²
 вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
 Odessa National Medical University¹
 Valihovsky lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine
 Dnipro State Medical University²
 V. Vernadskyi str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
 *e-mail: petrosantonenko@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 1. С. 97-103

Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(1):97-103

Ключові слова: цитохром P-4503A4, поліморфізм гена, гепатотоксичність, туберкульоз
Ключевые слова: цитохром P-4503A4, полиморфизм гена, гепатотоксичность, туберкулез
Key words: cytochrome P-4503A4, gene polymorphism, hepatotoxicity, tuberculosis

Реферат. Поліморфізм гена CYP3A4*1G як предиктор гепатотоксичності протитуберкульозної терапії. Полуденко А.А., Антоненко П.Б., Антоненко Е.А., Макаренко О.В. Риск лікарського по-вредження печені протитуберкульозними препаратами залежить від поліморфізму ферментів, метаболізуючих ксенобіотики. Целью даного дослідження було вивчення впливу поліморфізму CYP3A4*1G на функціональний стан печені у хворих туберкульозом (ТБ) легких в часі протитуберкульозної терапії. Було проведено аналіз медичних карт 105 хворих з вперше виявленим ТБ легких в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012-2014 рр. Учитували біохімічні показники, такі як білірубін, аланінамінотрансфераза (АлТ), аспартатамінотрансфераза (АсТ) і гамма-глутаміонтрансфераза (ГТФ) в початку і при завершенні стаціонарного лікування. Генотип CYP3A4*1G, 20230G>A визначали за допомогою ПЦР. В початку лікування рівень досліджуваних біохімічних показників практично не відрізнявся у носіїв різного генотипу CYP3A4*1G. Після проведеного лікування біохімічні показники у швидких метаболізаторів незначительно зросли, однак рівень білірубину, навпаки, знизився на 10,4% (p<0,05). У повільних метаболізаторів після стаціонарної фази лікування рівень загального білірубину в крові збільшився на 8,0%, активність АлТ зросла на 67,2% (p<0,05), АсТ – на 37,4% (p>0,05); також кількість пацієнтів з перевищенням нормального рівня практично удвоїлось. Після стаціонарного лікування у помірних і повільних метаболізаторів активність ГТФ збільшилась в 2,5 (p<0,05) і 1,3 рази (p>0,05) відповідно, серед швидких метаболізаторів – навпаки, кількість з підвищеним рівнем ГТФ зменшилась (p<0,05). Таким чином, у повільних метаболізаторів згідно генотипу CYP3A4*1G після завершення стаціонарної фази протитуберкульозної фази рівень маркерів цитолізу і інтоксикації був значно вище, ніж у швидких метаболізаторів. Тому визначення генотипу CYP3A4*1G у ТБ-хворих в початку протитуберкульозної терапії дозволить визначити групи хворих з підвищеним ризиком лікарського ураження печені.

Abstract. Polymorphism of CYP3A4*1G gene as a predictor of the hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Poludenko H.O., Antonenko P.B., Antonenko K.O., Makarenko O.V. The risk of anti-tuberculosis (ATB) drug-induced liver injury could be determined by genotype polymorphism of the xenobiotic-metabolizing enzymes. The aim of presented research was the investigation of an impact of CYP3A4*1G polymorphism on liver function in patients with TB during anti-tuberculosis therapy. There were analyzed case histories of 105 patients with newly diagnosed pulmonary TB at Odessa Regional TB Hospital in 2012-2014. We have considered their medical records at the beginning and at the end of inpatient treatment including activity of biochemical indices such as total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and gamma-glutathione transferase (GGT). The genotype CYP3A4*1G, 20230G>A was detected by PCR. At the beginning of the treatment the level of studied biochemical indices was almost the same regardless of CYP3A4*1G genotype. After the conducted in-patient treatment the biochemical indices in fast metabolizers insignificantly increased, while the level of bilirubin dropped by 10.4% (p<0.05). In slow metabolizers after in-patient treatment the serum total bilirubin level increased by 8.0% (p<0.05), the activity of ALT raised by 67.2% (p<0.05), AST – by 37.4% (p>0.05), also the number of the patients with ALT and AST

level beyond normal almost doubled. After completion of in-patient treatment in moderate and slow metabolizers serum GGT activity increased by 2.5 times ($p < 0.05$) and 1.3 times ($p > 0.05$) correspondently, among fast metabolizers – on the contrary, the number of the individuals with increased GGT level dropped ($p < 0.05$). Thus in slow metabolizers according to CYP3A4*1G genotype after completion of in-patient stage of anti-TB treatment the level of cytolysis and toxicity indexes was much higher than in fast metabolizers. That is why detection of CYP3A4*1G genotype of TB patients at the beginning of TB treatment could help to recognize a group of the individuals with increased risk of liver injury during therapy.

Туберкульоз (ТБ) залишається важливою проблемою для країн Східної Європи, включаючи Україну. На жаль, спостерігається поширення мультирезистентного (МР ТБ) та розширено-резистентного (РР ТБ) туберкульозу, ко-інфекції – ТБ/ВІЛ [3]. Частими причинами переривань лікування є збільшення кількості побічних реакцій у кінці основного курсу хіміотерапії [2]. Серед заходів, що можуть попередити розвиток побічних реакцій протитуберкульозної терапії, важливе місце посідає персоніфікація лікування, тобто корекція фармакотерапії залежно від генетичних особливостей хворих [1]. Відомо, що у хворих на туберкульоз, які є швидкими метаболізаторами згідно з генотипом CYP2E1, повільними ацетиляторами згідно з генотипом NAT2 або повільними метаболізаторами CYP3A4*1B, вище ризик виникнення ураження печінки [5, 6, 10]. Згідно з даними літератури, фермент цитохром (СYP) 3A4/5 бере участь у метаболізмі понад третини лікарських препаратів [9]. Активність ферменту значною мірою визначається поліморфізмом відповідних генів CYP3A [9]. Відомо, що наявність поліморфної алелі *1G супроводжується уповільненням метаболізму опію фентанілу, що пов'язують зі зниженням експресії CYP3A4 mRNA; з підвищенням ризику виникнення ішемічного порушення мозкового кровообігу [7, 11], підвищенням гіполіпідемічної ефективності аторвастатину й гіпотензивної дії амлодипіну [8, 13]. Водночас дослідження щодо значення поліморфізму CYP3A4*1G у хворих на туберкульоз у літературі відсутні.

Метою цього дослідження було вивчення значення поліморфізму CYP3A4*1G для функціонального стану печінки у хворих на ТБ легень під час протитуберкульозної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було проведено аналіз медичних карт 105 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовані, наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012-2014 рр.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Усі хворі на туберкульоз отримували стандартну терапію, згідно з наказом МОЗ України № 384 від 9.06.2006. Ураховували біохімічні показники: загальний білірубін, тимолову пробу на аланінамінотрансферазу (АлТ), аспартатамінотрансферазу (АсТ), гама-глутамілтрансферазу (ГТ), які вимірювали на автоматичному аналізаторі HumaStar300 (“Human GmbH,” Німеччина). Для збереження якості проводили щоденний Serodos і щомісячний міжнародний контроль Prevecal, а також щорічну верифікацію в державній установі “Одеський регіональний центр стандартизації, метрології та сертифікації”. На першому тижні лікування у хворих визначали генотип CYP3A4*1G, 20230G>A за допомогою ПЛР [13]. Обрахунок статистичних даних проводили з використанням Statistica 10.0 software (Dell Software, Austin, TX, USA; Serial number: STA999K347150-W). За необхідності використовували як параметричні методи (t-test), так і непараметричні методи (Mahn-Whitney, Sign test, χ^2 -test) статистичної обробки даних. Для визначення нормальності розподілу використовували критерій Шапіро-Уїлка.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Особи-гомозиготи з диким типом щодо дослідженого гена CYP3A4*1G визначались як швидкі метаболізатори (*1/*1); особи, які мали одну мутовану алель, визначались як помірні метаболізатори (*1/*1G); й особи, які були гомозиготами за мутантним геном, визначались як повільні метаболізаторами (*1G/*1G). Було встановлено, що серед 105 хворих на туберкульоз 96 (91,4%) індивідів належали до швидких метаболізаторів, 5 (4,8%) і 4 (3,8%) особи – до помірних і повільних метаболізаторів. На початку стаціонарного лікування найвищий рівень білірубіну спостерігався в носіїв генотипу швидких метаболізаторів, дещо менший рівень був у помірних і повільних метаболізаторів, причому в останніх він був на 30,2% нижче, ніж у швидких метаболізаторів ($p = 0,007$) (табл. 1).

Майже в третини носіїв генотипу швидких метаболізаторів спостерігалась гіпербілірубемія; серед помірних метаболізаторів таких хворих було 20%, серед повільних метаболізаторів – жодного (рис. 1А).

Таблиця 1

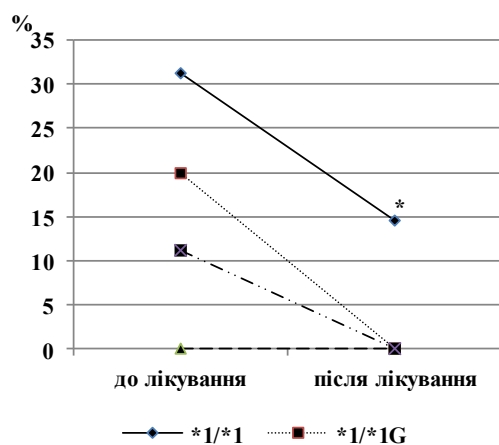
Біохімічні показники на початку лікування залежно від генотипу *CYP3A4*1G* (M±SEM)

	Генотип <i>CYP3A4*1G</i>			
	<i>*1/1</i>	<i>*1/1G</i>	<i>*1G/1G</i>	<i>*1/1G+*1G/1G</i>
Білірубін загальний	14,67±0,53	11,93±1,40	8,70±1,42 P ₁ =0,007	10,24±0,82
Тимолова проба	2,28±0,19	1,85±0,79	2,60±0,42	2,23±0,43
АлАТ	23,99±1,57	22,67±4,91	22,00±3,16	22,34±1,39
АсАТ	28,47±1,52	26,20±6,68	19,00±3,92	23,00±3,93
ГТФ	29,44±2,30	33,33±4,23	28,67±4,99	29,00±2,93

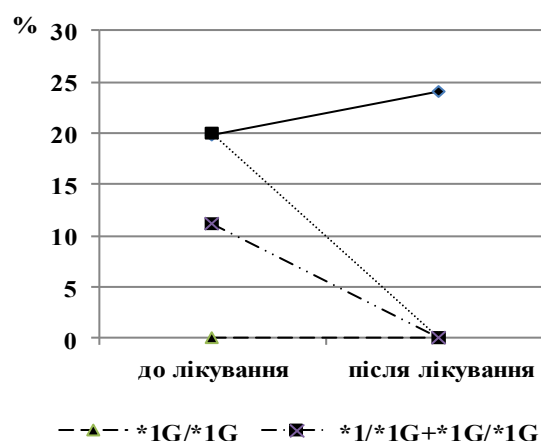
Примітка: p₁ – порівняно з групою **1/*1*.

На початку лікування найвища активність маркерів цитолізу – ферментів АлТ і АсТ спостерігалась у швидких метаболізаторів, найнижча – у повільних метаболізаторів, водночас різниця

була недостовірною. Близько п'ятої частини хворих мали підвищення активності АсТ і близько чверті хворих мали підвищення активності АлТ (рис. 2А; 2Б).



А



Б

* p<0,05 (відносно вихідного стану)

Рис. 1. Кількість хворих з підвищеним рівнем загального білірубину (А) та тимолової проби (Б) в крові до та після лікування

Кожний п'ятий хворий серед носіїв генотипу швидких і помірних метаболізаторів мав підвищену активність маркера холестази глутатіон-трансферази й тимолової проби, водночас серед носіїв генотипу повільних метаболізаторів такі хворі були відсутні. Також значних відмінностей щодо середнього рівня активності ГТФ і тимолової проби в носіїв різного генотипу **1G* не спостерігалось. Серед носіїв генотипу швидких і помірних метаболізаторів приблизно 20% хворих мали показники, що перевищували рівень норми, водночас серед повільних метаболізаторів такі хворі були відсутні (рис. 3).

Після закінчення стаціонарного етапу лікування у швидких метаболізаторів спостерігалось зниження вмісту загального білірубину в крові на 10,4% (p=0,023; CI=-2,85...-0,21); певне зменшення також спостерігалось у помірних метаболізаторів (табл. 2). Також кількість хворих з гіпербілірубінемією серед швидких і помірних метаболізаторів зменшилась відносно вихідного показника – з 31,3% до 14,6% у швидких метаболізаторів (p=0,010) і з 20% до 0 у помірних метаболізаторів (p>0,05) (рис. 1А).

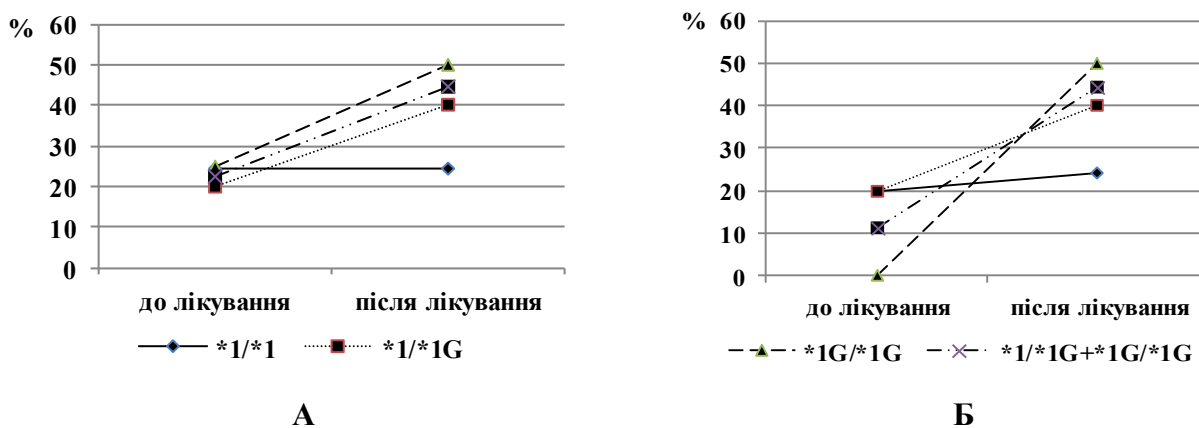
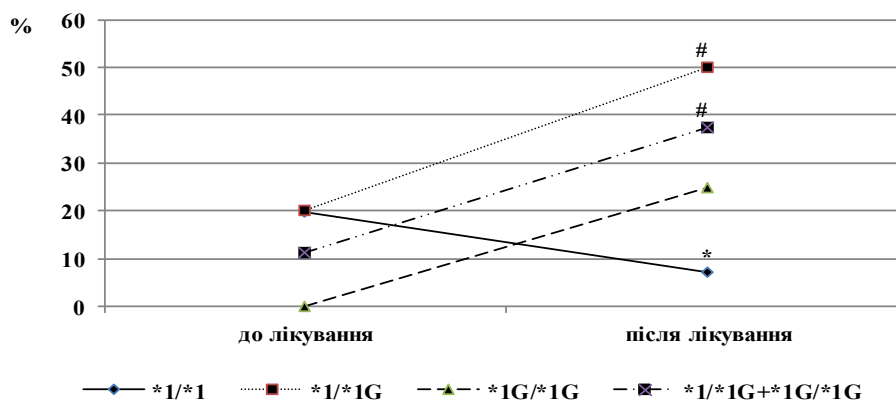


Рис. 2. Кількість хворих з підвищеною активністю АлТ (А) та АсТ (Б) в крові до та після лікування

Наприкінці стаціонарного лікування відбулось невірогідне зменшення показників тимолової проби в помірних і повільних метаболізаторів, водночас у швидких метаболізаторів цей показник залишився майже без змін як за середнім рівнем, так і за кількістю хворих з перевищенням нормального показника тимолової проби – 19,8% до лікування і 24,0% після завершення лікування ($p > 0,05$) (табл. 2; рис. 1Б).

Після проведення стаціонарного лікування активність маркерів цитолізу АлТ і АсТ у хворих на туберкульоз з генотипом швидких метаболізаторів недостовірно зросла – на 6,0% і на 2,2% ($p > 0,05$). У повільних метаболізаторів активність АлТ і АсТ зросла на 67,2% ($p < 0,05$) і на 37,4% ($p > 0,05$); також подвоїлась кількість хворих з активністю АлТ і АсТ, що перевищувала нормальний рівень, але, зважаючи на відносно невелику кількість хворих з поліморфним алелем та значну похибку, різниця мала недостовірний

характер (табл. 2; рис. 2А і 2Б). Серед носіїв генотипу повільних метаболізаторів активність АлТ і АсТ під час лікування зросла на 72,7% ($P = 0,033$; $CI = -30,14 \dots -1,86$) і 110,5% ($P = 0,049$); кожний другий пацієнт мав перевищення нормального рівня АлТ і АсТ, хоча до початку лікування таких було 25% і 0% відповідно. Активність ГТФ протягом лікування у швидких метаболізаторів практично не змінилась, хоча кількість хворих з перевищенням граничних значень знизилась з 19,8% до 7,3% ($p = 0,02$). У помірних і повільних метаболізаторів активність ГТФ зросла у 2,5 ($p = 0,001$; $CI = -60,85 \dots -19,49$) і 1,3 рази ($p > 0,05$) відповідно; кількість хворих з генотипом помірних метаболізаторів зросла у 2,5 рази відносно вихідного рівня ($p > 0,05$) (табл. 2; рис. 3). Серед помірних метаболізаторів середня активність ГТФ при завершенні стаціонарного лікування зменшилась у 2,4 рази відносно швидких метаболізаторів ($p_1 < 0,001$; $CI = -53,79 \dots -32,35$).



* – $p < 0,05$ (відносно вихідного стану); # – $p < 0,05$ (відносно групи з генотипом *1/*1)

Рис. 3. Кількість хворих з підвищеною активністю ГТФ у крові до та після лікування

Таблиця 2

**Біохімічні показники під час закінчення стаціонарного етапу лікування
залежно від генотипу *CYP3A4*1G* (M±SEM)**

	Генотип <i>CYP3A4*1G</i>			
	<i>*1/1</i>	<i>*1/1G</i>	<i>*1G/1G</i>	<i>*1/1G+*1G/1G</i>
Білірубін загальний	13,14±0,41 p ₂ =0,023 (CI=-2,85...-0,21)	10,80±0,89	12,88±0,67 p ₂ <0,001 (CI=2,33...6,03)	11,99±0,61
Тимолова проба	2,38±0,18	1,08±0,29	1,88±0,18	1,48±0,21
АлАТ	25,43±1,62	36,67±10,78	38,00±4,84 p ₂ =0,033 (CI=-30,14...-1,86)	37,29±8,23 p ₁ =0,045 (CI=-23,42...-0,30) p ₂ =0,005 (CI=-25,17...-4,73)
АсАТ	29,10±1,42	37,00±6,15	41,00±8,24 p ₂ =0,049	38,78±4,41 p ₂ =0,017 CI=-28,30...-3,26 p ₁ =0,048 CI=-19,26...-0,10
ГТФ	30,43±1,17	73,50±7,91 p ₁ <0,001 (CI=-53,79...-32,35) p ₂ =0,002 (CI=-60,85...-19,49)	36,00±5,04	53,20±6,59 p ₂ =0,004 CI=-39,49...-8,91 p ₁ <0,001 CI=-31,28...-14,26

Примітки: p₁ – порівняно з групою **1/1*; p₂ – порівняно зі станом до лікування.

Також серед носіїв генотипу помірних метаболізаторів випадки перевищення граничних значень ГТФ зустрічались у 6,8 раза частіше, ніж серед швидких метаболізаторів (p=0,042).

Відомо, що рівень білірубину й тимолової проби в крові характеризує детоксикуючу функцію печінки. Отже, на початку лікування найвищий вміст білірубину спостерігався в носіїв генотипу швидких метаболізаторів, найменший – у повільних метаболізаторів. Після проведення стаціонарної фази протитуберкульозної терапії вміст білірубину знизився у швидких метаболізаторів і деякою мірою – у помірних метаболізаторів. Можливо, це пов'язано з властивістю деяких протитуберкульозних препаратів, зокрема рифампіцину, індукувати ферментативну функцію печінки з поступовим зниженням вмісту рифампіцину й кількості хворих з гіпербілірубінемією [12]. Водночас лише в носіїв генотипу повільних метаболізаторів вміст білірубину вірогідно зріс, що, ймовірно, пов'язано з меншою здатністю рифампіцину індукувати ферменти печінки і з погіршенням детоксикуючої функції печінки в цієї групи хворих. На початку активність маркерів цитолізу АлТ і АсТ вірогідно не відрізнялась між групами, однак спостерігалась певна тенденція до більш високої активності АсТ у швидких метаболізаторів, ніж у помірних й особливо повільних метаболізаторів – в останніх спостерігалась найнижча активність АсТ. Проведення стаціонарного етапу лікування супроводжу-

валось незначним зростанням активності маркерів цитолізу в носіїв генотипу швидких метаболізаторів й істотним збільшенням як середніх показників активності, так і збільшенням кількості хворих з гіперферментемією серед носіїв поліморфних алелів (помірних і повільних метаболізаторів). На початку лікування найвищий рівень ГТФ у плазмі крові, що розглядається як маркер холестазу, спостерігався в помірних метаболізаторів, дещо нижчий – у швидких і повільних метаболізаторів. Під час стаціонарного лікування активність ГТФ у швидких метаболізаторів практично не змінилась, водночас кількість хворих з гіперферментемією навіть зменшилась відносно вихідного рівня. Серед носіїв генотипу повільних й особливо помірних метаболізаторів спостерігалось зростання активності ГТФ, а також зростання кількості хворих з гіперферментемією.

Наведені дані свідчать про те, що на початку лікування істотних відмінностей у функції печінки в носіїв різного генотипу *CYP3A4*1G* не спостерігалось, хоча в носіїв генотипу швидких метаболізаторів були найвищі показники маркерів цитолізу, більш високий вміст білірубину; у носіїв генотипу повільних метаболізаторів – навпаки, вказані показники були найнижчими. Після проведення стаціонарного лікування в носіїв генотипу швидких метаболізаторів вміст білірубину знизився, що ймовірно пов'язано з індукцією ферментативних систем печінки під дією рифампіцину, показники цитолізу й

холестазу істотно не змінились. Наявність поліморфного алеля асоціювалась зі значним зростанням активності маркерів цитолізу АлТ і АсТ, особливо при гомозиготному стані поліморфного алеля (повільні метаболізатори); зростання активності маркера холестазу ГТФ (найбільше при гетерозиготному стані алеля – помірні метаболізатори). У літературі існують певні протиріччя щодо впливу дослідженого поліморфізму на метаболічну активність – згідно з одними даними, наявність варіантного алеля *1G асоціюється зі зниженням ферментної активності й підвищенням вмісту лікарських препаратів (фентанілу, аторвастатину й амлодипіну) [8, 11, 13], згідно з іншими – навпаки, з підвищенням ферментної активності й зниженням вмісту лікарських препаратів (циклоспорину) [4]. Згідно з нашими даними, наявність варіантного алеля супроводжувалась уповільненням біосинтетичної (другої) фази біотрансформації в печінці, а також інтенсивним цитолізмом, у тому числі в печінці, що, ймовірно, пов'язано з уповільненням біотрансформації протитуберкульозних препаратів і накопиченням токсичних сполук.

ВИСНОВКИ

1. Поліморфізм гена CYP3A4*1G не має значення для вихідного функціонального стану печінки у хворих на туберкульоз.

2. Наявність генотипу повільних метаболізаторів є несприятливим фактором щодо ймовірності виникнення ураження печінки, погіршення детоксикуючої функції печінки під час протитуберкульозної терапії.

3. Визначення генотипу CYP3A4*1G у хворих на туберкульоз дає можливість виділити групи ризику щодо ураження печінки, що дозволить проводити своєчасну корекцію фармакотерапії.

Внески авторів:

Полуденко Г.О. – методологія, перевірка, дослідження, написання – рецензування та редагування, візуалізація;

Антоненко П.Б. – концептуалізація, формальний аналіз, адміністрування проєкту, ведення;

Антоненко К.О. – методологія, перевірка, дослідження;

Макаренко О.В. – концептуалізація, формальний аналіз, адміністрування проєкту.

Фінансування. Робота підтримана МОЗ України в рамках НДР «Персоніфікація лікування і розробка нових біологічно активних речовин у оптимізації фармакотерапії низки соціально значущих захворювань» (№ 0121U107508)

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Todoriko LD, Antonenko PB, Kuzhko MM, Semianiv IO, Tlustova TV. [Influence of GSTM1 and NAT2 deletion polymorphism on efficiency of TB treatment and selection of way of administration of anti-TB reparations]. Ukr. Pulmonol. J. 2019;1:9-16. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-19-1-9-16>
2. Grankina NV, Lytvynenko NA. [8-months chemotherapy intensive phase in treatment of MDR-TB patients: is it really necessary?]. Ukr. Pulmonol. J. 2016;2:29-31. Ukrainian. Available from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/16/pdf16-2/29.pdf>
3. Melnyk VM, Novozhylova IA, Matushevych VG. [Causes of treatment failure in patients with pulmonary tuberculosis]. Ukr. Pulmonol. J. 2020;1:5-9. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-107-1-5-9>
4. Temitope A, Omair S, Adeep P, Steve W, Takamasa E, Jeremy D, Johnston A. Amenamevir: Studies of Potential CYP3A-Mediated Pharmacokinetic Interactions With Midazolam, Cyclosporine, and Ritonavir in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018;7(8):844-59. doi: <https://doi.org/10.1002/cpdd.586>
5. Antonenko P, Butov D, Kresyun V, Antonenko K, Butova T. Association between effectiveness of tuberculosis treatment and cytochrome P-4502E1 polymorphism of the patients. Journal of Mycobacteriology. 2017;6(4):396-400. doi: https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_168_17
6. Antonenko P, Poludenko H, Kresyun V, Antonenko K. Association between tuberculosis treatment and CYP3A4*1B polymorphism of the patients. Pharmacology for the future. Science, drug development and therapeutics: program book of 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Kyoto, Japan; 2018 July 1-6:PO4-10-32. doi: https://doi.org/10.1254/jpssuppl.WCP2018.0_PO4-10-32
7. Shuo Li, Chang-He Shi, Xin-Jing Liu, Yu-Sheng Li, Shao-Hua Li, Bo Song, Yu-Ming Xu. Association of CYP3A4*1G and CYP3A5*3 with the 1-year outcome of acute ischemic stroke in the Han Chinese population. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(7):1860-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.013>
8. Yun Huang, Gaiyan Wen, Yao Lu, Jia Wen, Ying Ji, Xiaowei Xing, Ying Li, Juan Wen, Hong Yuan. CYP3A4*1G and CYP3A5*3 genetic polymorphisms alter the antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with hypertension following renal transplantation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017;55(2):109-18. doi: <https://doi.org/10.5414/CP202559>
9. Guttman Yelena, Nudel Adi, Kerem Zohar. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 Is Ethnicity Related. Front. Genet. 2019;10:224;1-6. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00224>

10. Antonenko PB, Kresyun VI, Zaychenko GV, Godovan VV. Human pharmacogenetic peculiarities affecting the action of anti-tuberculosis medicines. *Clinical pharmacy*. 2016;20(1):6-11.

doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.16.1374>

11. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Herrador C, Belmonte C, Román M, Alday E, et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(3):321-9.

doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13141>

12. Gufford BT, Robarge JD, Eadon MT, Gao H, Lin H, Liu Yu., et al. Rifampin modulation of xeno- and

endobiotic conjugating enzyme mRNA expression and associated microRNAs in human hepatocytes. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(2):e00386.

doi: <https://doi.org/10.1002/prp2.386>

13. Yuan Gao, Li-rong Zhang, Qiang Fu CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Sep;64(9):877-82.

doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0502-x>

Стаття надійшла до редакції
12.01.2021

