

Кинетика экскреции мексидола и его глюкуроноконъюгированного метаболита у добровольцев популяций казахов и русских

*А.К. Сариев¹, О.Ю. Кравцова¹, В.П. Жердев¹, Г.Д. Бердимуратова²,
М.Ж. Абдрахманов², С.Б. Середенин¹*

- ¹ — ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, Россия
² — РГП Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, Алматы, Казахстан

ВВЕДЕНИЕ

Глюкуронирование — реакция второй фазы биотрансформации эндогенных соединений, ксенобиотиков и лекарств, ведущая к повышению их гидрофильности и ускорению экскреции с мочой и желчью [2, 5, 13, 14]. Процесс глюкуронирования катализируется надсемейством ферментов уридиндифосфат(УДФ)-глюкуронозилтрансфераз (Uridine diphosphat(UDP) Glucuronosyltransferases, UDPGTs; E.C.2.4.1.17), включающим 2 семейства (UGT1 и UGT2) и более 20 изоферментов [7, 11]. UDPGT имеют различную, но часто перекрывающуюся субстратную селективность. Генные дефекты UDPGT характеризуются возникновением не прямой гипербилирубинемии (синдром Жильберта, синдром Криглера—Найяра I и II типа) [9, 10, 12, 15]. В настоящее время в надсемействе UDPGT интенсивно ведется поиск генетически контролируемых вариантов активности, поскольку очевидно, что полиморфизм UDPGT должен учитываться в целях рационализации фармакотерапии [5, 8].

В предыдущих исследованиях выявлено, что основной путь метаболизма мексидола в организме человека — конъюгация с глюкуроновой кислотой [3, 4]. У отдельных пациентов были зарегистрированы неодинаковые показатели экскреции препарата и его конъюгированного метаболита, что обусловило постановку задачи поиска генетических основ различий [3, 4]. В экспериментах на инбредных мышах обнаружены выраженные межлинейные различия в глюкуроноконъюгации мексидола [1]. Полученные данные позволяют применить мексидол в качестве препарата, типизирующего особенности этого процесса у человека. Целью настоящей работы явилось фармакопопуляционное исследование реакций глюкуронирования у добровольцев русской и казахской национальности.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились в условиях дневного стационара с участием 20 здоровых добровольцев-мужчин при их информированном согласии. В условия стандартного режима входило: за двое суток до приема препарата и во время исследования не подвергаться физической и психической нагрузке, не употреблять алкогольные напитки, не принимать другие лекарственные средства и пищевые добавки.

Выбор здоровых добровольцев и их рандомизация

Критериями отбора добровольцев для исследования являлись: однородность по возрасту, массе тела, по социальному положению (студенты высших учебных заведений). У каждого добровольца исследовали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы.

По итогам отбора к исследованиям были допущены 20 мужчин в возрасте в среднем $19,9 \pm 0,3$ лет, массой тела — $68,65 \pm 2,42$ кг. По национальному признаку, подтвержденному паспортными данными, добровольцев разделили на 2 группы:

- 1 — казахская группа — 10 человек (возраст — $19,3 \pm 0,3$ лет; масса тела — $68,00 \pm 3,97$ кг);
- 2 — русская группа — 10 человек (возраст — $20,5 \pm 0,5$; масса тела — $69,30 \pm 2,97$ кг).

Исследуемый препарат

Таблетки мексидола 0,125 г производства ЗАО «МИР-ФАРМ», Россия.

Схема исследования

Все участники исследования под соответствующими номерами в случайном порядке принимали мексидол однократно внутрь в дозе 500 мг после сдачи утренней контрольной мочи. Таблетки принимали натощак, не разжевывая, запивая 180 мл негазированной воды.

Легкий стандартный завтрак разрешался через 3 часа после приема препарата. В течение всего времени исследования добровольцы подвергались водной нагрузке — каждые 90 мин выпивали 180 мл негазированной воды. Пробы мочи отбирались в дискретные интервалы времени: до приема препарата и далее через 2, 4, 6, 8 и 12 ч после приема. Мочу собирали в чистые градуированные цилиндры до полного опорожнения мочевого пузыря и измеряли объем. Для определения неизмененного препарата брали 1,0 мл мочи, для определения глюкуроноконъюгированного метаболита — 0,5 мл.

Экстракция мексидола и его метаболита из мочи

Для экстракции мексидола и его глюкуроноконъюгированного метаболита из биоматериала к опытным пробам мочи добавляли 3-кратный объем 1 М боратного буфера (рН 9,0). Экстракцию проводили 6-кратным объемом этилацетата в течение 15 мин на электрическом встряхивателе дважды. Экстракты объединяли и упаривали на водяной бане при 77°C. Сухой остаток растворяли в 0,3 — 0,8 мл дистиллированной воды; 200 мкл полученного раствора вводили в петлю инжектора хроматографа.

Глюкуроноконъюгированные фракции мексидола определяли в моче после ее предварительной инкубации с добавлением фермента β -глюкуронидазы в количестве 3000 ед на 1,0 мл при температуре 23°C, в течение 24 ч. За инкубацией следовала процедура экстракции (см. выше).

Количественное определение мексидола и его метаболитов в моче

Для количественного определения мексидола и его метаболитов в моче использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Хроматографический анализ содержания мексидола в моче проводили на компьютеризированной системе Beckman (США), оснащенной изократической помпой — Beckman System Gold 116, УФ-детектором с переменной длиной волны — Beckman System Gold 166. Условия хроматографирования: стационарная фаза — колонка «Luna» (Phenomenex) с обращеннофазным сорбентом C18(2) (4,6×250 мм; 5мкм); подвижная фаза — метанол : цитратно-фосфатный буфер (рН 5,0) (1 : 12); скорость подвижной фазы — 1 мл/мин; детектирование — 296 нм; объем петли хроматографа — 200 мкл. Хроматографировали при комнатной температуре (22 — 23°C). В этих условиях время удерживания для неизмененного мексидола составило 10,16 мин. Предел обнаружения разработанного метода — 23,0 нг/мл.

Количественная оценка проводилась по данным прямой калибровки, построенной по площадям хроматографических пиков мексидола. Коэффициент линейности для стандартных растворов — $r = 0,99986$ (в диапазоне концентраций 50,0 — 10000,0 нг/мл).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически (программа «Statistica v6.0»), используя t-критерий Стьюдента для сравнения незави-

симых выборок. В тексте результаты представлены как $\pm SD$. Основные фармакокинетические параметры рассчитаны с использованием пакета программ «Comstat», основанного как на камерном моделировании, так и на модельно-независимом методе. При этом оценивалась некумулятивная (истинные значения концентрации в дискретные интервалы времени) и кумулятивная (суммарные значения концентрации в дискретные интервалы времени) экскреция мексидола и его глюкуроноконъюгата с мочой добровольцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено и хроматографически доказано наличие в моче добровольцев только неизмененного мексидола и его глюкуроноконъюгированного метаболита. Следует отметить, что применяемый метод позволяет обнаружить и другие возможные (дезалкилированные) метаболиты препарата, 2,6-диметил-3-оксипиридин и 6-метил-3-оксипиридин.

Некумулятивная экскреция мексидола и его глюкуроноконъюгата

Неизмененный препарат экскретируется с мочой моноэкспоненциально и в процентном отношении от введенной дозы препарата в среднем за 12 ч выводится $0,332 \pm 0,104\%$ у добровольцев казахской группы и $0,320 \pm 0,151\%$ — добровольцев русской группы. Наиболее интенсивно процесс экскреции протекает в течение первых 4 ч. За 4 ч выводится в среднем у добровольцев казахской группы $0,272 \pm 0,109\%$ и у добровольцев русской группы — $0,267 \pm 0,137\%$. Однако, характер кинетики экскреции в интервале 0 — 4 ч в сравниваемых группах различается: экскреция мексидола с мочой в интервале 0 — 4 ч протекает быстрее у добровольцев русской группы, по сравнению с казахской группой (рис. 1а.).

Аналогичная картина выведения наблюдается и для глюкуроноконъюгированного мексидола: метаболита в среднем за 12 ч с мочой экскретируется $14,866 \pm 4,392\%$ (казахская группа) и $16,799 \pm 3,358\%$ (русская группа). Таким образом, за время исследования у всех добровольцев конъюгированного продукта выводится почти в 50 раз больше, чем исходного соединения. При этом, скорость выведения метаболита из организма выше у добровольцев русской группы по сравнению с казахской группой, что подтверждается экскреционными кривыми (рис. 1б).

Между исследуемыми группами выявлены достоверные различия в выведении мексидола и его метаболита в дискретные интервалы времени. Так, представители казахской группы через 2 ч после приема препарата выводят глюкуроноконъюгата в 1,3 раза меньше ($775,04 \pm 250,66$ мкг/кг), чем представители русской группы ($1008,45 \pm 233,65$ мкг/кг) ($p = 0,045$) (рис. 1б). Достоверные различия в содержании неизмененного мексидола в моче, собранной через 2 ч не обнаружены, хотя имеется четкая тенденция к тому, что у добровольцев русской группы мексидол выводится ак-

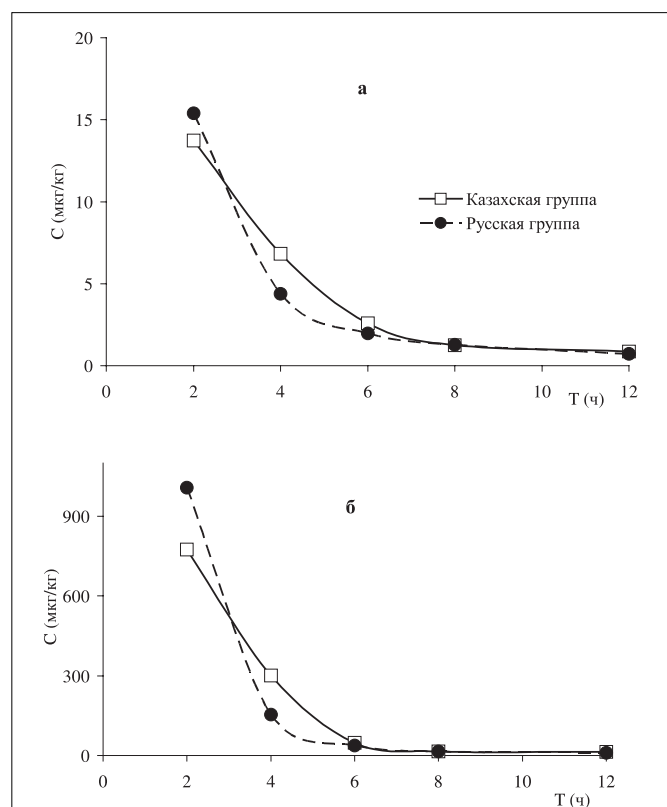


Рис. 1. Экскреция мексидола (а) и его глюкуроноконъюгата (б) с мочой добровольцев.

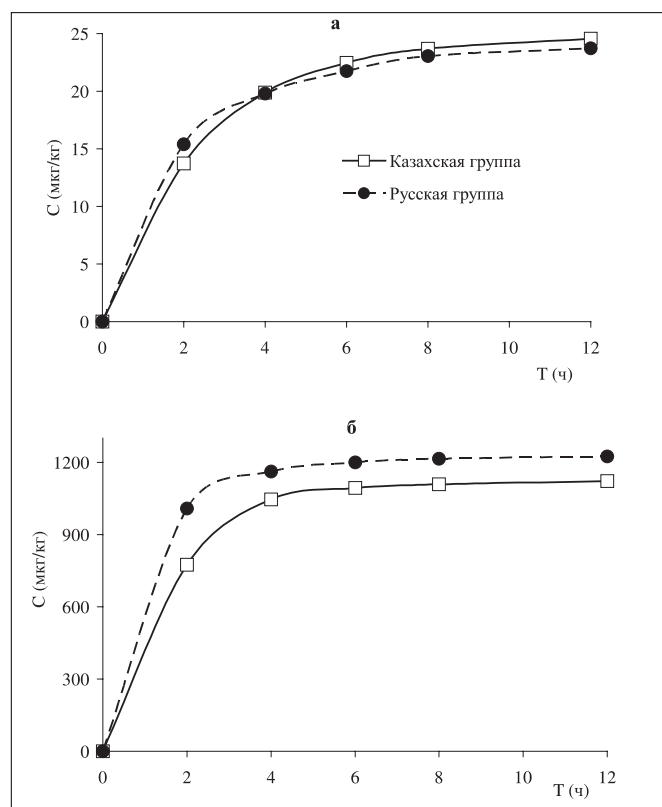


Рис. 2. Кумулятивная экскреция мексидола (а) и его глюкуроноконъюгата (б) с мочой добровольцев.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры некумулятивной экскреции неизмененного мексидола у казахской и русской групп

№№	Казахская группа			Русская группа		
	$K_{ex}, \text{ч}^{-1}$	$T_{1/2ex}, \text{ч}$	$AUC_{2 \rightarrow \infty}, \text{ч} \times \text{мкг/кг}$	$K_{ex}, \text{ч}^{-1}$	$T_{1/2ex}, \text{ч}$	$AUC_{2 \rightarrow \infty}, \text{ч} \times \text{мкг/кг}$
1	0,50	1,39	30,80	0,35	1,97	26,02
2	0,42	1,66	37,97	0,81	0,85	27,64
3	0,18	3,80	52,15	0,26	2,70	41,97
4	0,37	1,85	24,22	0,82	0,84	37,66
5	0,42	1,66	43,10	0,36	1,92	16,26
6	0,37	1,90	31,82	0,99	0,70	27,41
7	0,38	1,83	49,80	0,46	1,52	13,78
8	0,49	1,43	33,45	0,49	1,42	51,10
9	0,36	1,94	39,66	0,68	1,02	73,35
10	0,43	1,60	61,27	0,53	1,32	33,59
Хср	0,39*	1,91	40,42	0,58	1,43	34,88
SD	0,09	0,69	11,31	0,24	0,63	17,58
Sx	0,03	0,22	3,58	0,08	0,20	5,56
CV, %	22,7	36,3	28,0	41,4	44,1	50,4

тивнее ($15,40 \pm 10,15$ мкг/кг) чем у казахской группы ($13,73 \pm 4,07$ мкг/кг) (рис. 1а). В то же время, через 4 ч содержание как неизмененного соединения ($p=0,054$), так и его глюкуроноконъюгата ($p=0,030$) почти в 2 раза больше в моче добровольцев казахской группы ($6,82 \pm 2,56$ мкг/кг и $300,51 \pm 178,05$ мкг/кг, соответ-

ственно). Содержание мексидола и метаболита в моче добровольцев русской группы через 4 ч составляет — $4,39 \pm 2,57$ мкг/кг и $153,83 \pm 78,24$ мкг/кг, соответственно.

Вышеуказанные закономерности подтверждаются фармакокинетическими параметрами, рассчитанными

Таблица 2

Фармакокинетические параметры некумулятивной экскреции глюкуроноконъюгата мексидола у казахской и русской групп

№№	Казахская группа			Русская группа		
	$K_{ex}, ч^{-1}$	$T_{1/2ex}, ч$	$AUC_{2 \rightarrow \infty}, ч \times мкг/кг$	$K_{ex}, ч^{-1}$	$T_{1/2ex}, ч$	$AUC_{2 \rightarrow \infty}, ч \times мкг/кг$
1	0,35	2,01	1597,30	0,93	0,74	1833,14
2	0,97	0,72	870,62	1,03	0,67	1196,21
3	0,70	0,99	2339,68	0,81	0,86	2044,01
4	0,84	0,83	1400,93	1,46	0,48	1401,80
5	0,40	1,76	2469,69	1,30	0,53	1347,16
6	0,55	1,27	1087,18	1,08	0,64	1085,06
7	0,57	1,23	1876,27	1,08	0,64	1342,95
8	0,67	1,04	889,20	0,66	1,05	1396,01
9	0,44	1,57	1352,87	0,88	0,79	1611,22
10	0,55	1,25	2304,71	0,57	1,21	1411,13
Хср	0,60*	1,27*	1619,0	0,98	0,76	1467,0
SD	0,20	0,41	603,1	0,27	0,23	288,5
Sx	0,06	0,13	190,7	0,09	0,07	91,24
CV, %	32,3	32,3	37,3	27,6	30,3	19,7

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с русской группой.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры кумулятивной экскреции неизмененного мексидола у казахской и русской групп

№№	Казахская группа				Русская группа			
	$K_{ex}, ч^{-1}$	$T_{1/2ex}, ч$	$AUC_{0-2}, ч \times мкг/кг$	$AUC_{2 \rightarrow 12}, ч \times мкг/кг$	$K_{ex}, ч^{-1}$	$T_{1/2ex}, ч$	$AUC_{0-2}, ч \times мкг/кг$	$AUC_{2 \rightarrow 12}, ч \times мкг/кг$
1	0,44	1,58	11,11	163,31	0,37	1,90	8,43	141,92
2	0,42	1,67	13,81	216,47	0,59	1,18	13,53	173,40
3	0,31	2,23	9,59	156,76	0,30	2,29	9,54	194,25
4	0,40	1,71	8,70	143,71	0,68	1,02	21,31	265,32
5	0,40	1,73	15,82	245,97	0,36	1,95	4,91	81,30
6	0,43	1,62	11,42	195,89	0,86	0,81	18,01	210,43
7	0,44	1,57	17,80	299,44	0,45	1,55	5,34	80,87
8	0,47	1,49	14,13	207,73	0,42	1,65	19,48	287,60
9	0,40	1,72	12,74	220,00	0,63	1,11	39,25	512,01
10	0,41	1,67	22,22	342,65	0,47	1,49	14,20	203,92
Хср	0,41	1,70	13,73	219,19	0,51	1,50	15,40	215,10
SD	0,04	0,20	4,07	63,07	0,17	0,47	10,15	124,51
Sx	0,01	0,06	1,29	19,96	0,05	0,15	3,21	39,40
CV, %	10,3	11,9	29,6	28,8	33,9	31,3	65,9	57,9

для некумулятивной экскреции мексидола и его метаболита в каждой исследуемой группе добровольцев (табл. 1, 2). Величины площадей под некумулятивными экскреционными кривыми ($AUC_{2 \rightarrow \infty}$), рассчитанные методом логарифмических трапеций, составляют в среднем: в казахской группе – $40,42 \pm 11,31$ мкг/кг·ч для неизмененного препарата и $1619,0 \pm 603,1$ мкг/кг·ч для глюкуроноконъюгата, в русской – $34,88 \pm 17,58$ мкг/кг·ч

и $1467,0 \pm 288,5$ мкг/кг·ч, соответственно. Константы экскреции (K_{ex}) и периоды полувыведения ($T_{1/2ex}$) в обеих исследуемых группах достоверно выше для глюкуроноконъюгированного метаболита по сравнению с неизмененным мексидолом. При анализе рассчитанных фармакокинетических параметров обнаружены достоверные различия между казахской и русской популяциями в скоростях выведения ($K_{ex}, T_{1/2ex}$), как не-

Таблица 4
Фармакокинетические параметры кумулятивной экскреции глюкуроноконъюгата мексидола у казахской и русской групп

№№	Казахская группа				Русская группа			
	$K_{ex}, \text{ч}^{-1}$	$T_{1/2ex}, \text{ч}$	$AUC_{0-2}, \text{ч} \times \text{мкг/кг}$	$AUC_{2-12}, \text{ч} \times \text{мкг/кг}$	$K_{ex}, \text{ч}^{-1}$	$T_{1/2ex}, \text{ч}$	$AUC_{0-2}, \text{ч} \times \text{мкг/кг}$	$AUC_{2-12}, \text{ч} \times \text{мкг/кг}$
1	0,42	1,66	528,80	9529,11	0,94	0,73	1334,93	15421,98
2	0,88	0,79	609,98	7117,40	1,04	0,67	917,81	10323,86
3	1,33	0,52	1030,15	10901,28	0,82	0,85	1369,31	16541,25
4	0,81	0,86	913,76	11011,85	1,16	0,60	1067,09	11584,21
5	0,47	1,48	936,53	15547,80	1,21	0,57	1103,51	11956,02
6	0,58	1,19	543,68	7593,22	0,89	0,78	735,79	8503,65
7	0,51	1,17	943,75	13008,50	0,96	0,72	967,26	11005,70
8	0,67	1,04	501,35	6502,66	0,64	1,09	762,28	9972,75
9	0,49	1,42	561,52	8673,27	0,88	0,79	1112,08	13109,17
10	0,60	1,16	1180,88	16366,31	0,58	1,19	714,42	9802,71
Хср	0,68*	1,13*	775,04*	10625,14	0,91	0,80	1008,45	11822,13
SD	0,27	0,34	250,66	3441,62	0,20	0,20	233,65	2546,94
Sx	0,09	0,11	79,32	1089,12	0,06	0,06	73,94	805,99
CV, %	40,4	30,4	32,3	32,4	22,1	25,0	23,2	21,5

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с русской группой.

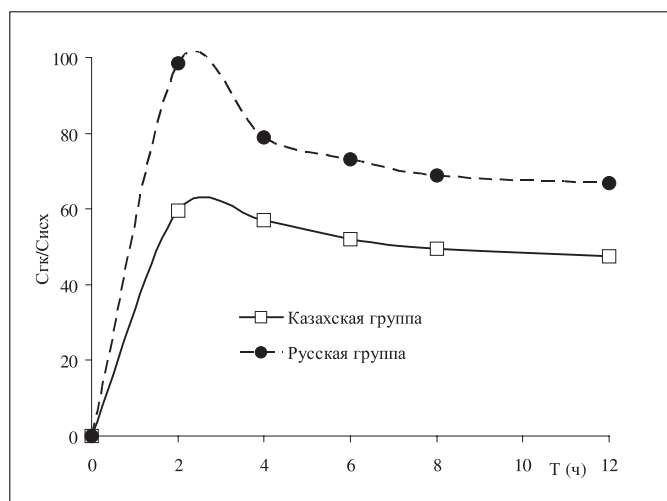


Рис. 3. Степень превращения мексидола в глюкуроноконъюгированный метаболит у представителей разных популяций (Сисх – концентрация неизмененного препарата в дискретные интервалы времени, Сгк – концентрация глюкуроноконъюгированного метаболита в дискретные интервалы времени).

измененного препарата, так и глюкуроноконъюгата. Полученные данные показывают, что наиболее быстро процесс экскреции мексидола ($K_{ex}=0,58 \pm 0,24 \text{ ч}^{-1}$, $T_{1/2ex}=1,43 \pm 0,63 \text{ ч}$) и его метаболита ($K_{ex}=0,98 \pm 0,27 \text{ ч}^{-1}$, $T_{1/2ex}=0,76 \pm 0,23 \text{ ч}$) протекает у представителей русской популяции, по сравнению с казахской, в которой K_{ex} и $T_{1/2ex}$ составляют: для неизмененного мексидола – $0,39 \pm 0,09 \text{ ч}^{-1}$ и $1,91 \pm 0,69 \text{ ч}$ и его глюкуроноконъюгата – $0,60 \pm 0,20 \text{ ч}^{-1}$ и $1,27 \pm 0,41 \text{ ч}$, соответственно.

Таким образом, полученные результаты по изуче-

нию некумулятивной экскреционной кинетики неизмененного препарата и его метаболита с мочой добровольцев позволяют сделать вывод о том, что процесс экскреции, как мексидола, так и его глюкуроноконъюгата замедлен у казахской популяции по сравнению с русской. Возможно, эти различия обусловлены различной скоростью реакции превращения мексидола в глюкуроноконъюгированный метаболит в организме добровольцев сравниваемых групп.

Кумулятивная экскреция мексидола и его глюкуроноконъюгата

Интенсивность процесса экскреции мексидола и его конъюгированной формы в первые 4 ч после приема препарата добровольцами также подтверждается данными кумулятивной мочевой экскреции (рис. 2а, б). В течение 2 ч после приема препарата из организма выводится в среднем у добровольцев казахской группы – $13,73 \pm 4,07 \text{ мкг/кг}$, русской группы – $15,40 \pm 10,15 \text{ мкг/кг}$ неизмененного мексидола, что соответственно составляет 56% и 65% от выведенного за 12 ч препарата. В то время как за 4 ч экскретируется – 81% препарата у добровольцев казахской группы ($19,87 \pm 6,67 \text{ мкг/кг}$) и 83% препарата у русской ($19,79 \pm 11,87 \text{ мкг/кг}$) (рис. 2а).

Еще более интенсивно протекает в первые часы после приема мексидола (0 – 4 ч) процесс выведения его глюкуроноконъюгата. Так, за 2 ч в среднем выводится у казахской группы – $775,04 \pm 250,66 \text{ мкг/кг}$ (69%) и у русской – $1008,45 \pm 233,65 \text{ мкг/кг}$ (82%), за 4 ч – $1045,49 \pm 350,25 \text{ мкг/кг}$ (93%) и – $1162,28 \pm 265,63 \text{ мкг/кг}$ (95%) соответственно от выведенного за весь наблюдаемый временной интервал (рис. 2б).

Таким образом, очевидно, что основная часть ис-

ходного препарата и его глюкуроноконъюгированного метаболита интенсивно экскретируется с мочой добровольцев в течение первых 4 ч. При этом отмечается сниженная экскреция мексидола и его метаболита с мочой добровольцев казахской популяции по сравнению с русской.

Фармакокинетические параметры, рассчитанные для кумулятивной экскреции мексидола и его метаболита в каждой исследуемой группе, представлены в таблицах 3, 4.

Методом логарифмических трапеций рассчитаны величины следующих площадей под кумулятивными экскреционными кривыми мексидола и его глюкуроноконъюгата: $AUC_{0 \rightarrow 2}$ и $AUC_{2 \rightarrow 12}$. Известно, что параметр $AUC_{0 \rightarrow 2}/AUC_{2 \rightarrow 12}$, где $AUC_{2 \rightarrow 12}$ — площадь под экскреционной кривой метаболита, характеризует степень превращения фармакологического средства в метаболит и косвенно отражает скорость метаболизма [6]. Величины $AUC_{0 \rightarrow 2}/AUC_{0 \rightarrow 2}$ (56,45) и $AUC_{2 \rightarrow 12}/AUC_{2 \rightarrow 12}$ (48,47) в казахской популяции ниже по сравнению с таковыми в русской (65,48 и 54,96). И хотя достоверных различий по этим параметрам не выявлено, они могут служить косвенным доказательством возможно более интенсивного метаболизма у представителей русской популяции. Высказанное предположение можно наглядно продемонстрировать, если рассмотреть степень превращения мексидола в глюкуроноконъюгат как отношение усредненной кон-

центрации метаболита к усредненной концентрации неизмененного препарата в отрезке истинного времени их определения в моче (от 0 до 12 ч). Как видно из рисунка 3, кривая степени превращения мексидола в глюкуроноконъюгат у казахской популяции значительно ниже, чем у русской, что еще раз подтверждает правомерность выдвинутой гипотезы о существовании различия в интенсивности процесса глюкуроноконъюгации у представителей сравниваемых популяций.

ВЫВОДЫ

Сравнительное изучение экскреционной кинетики мексидола и его глюкуроноконъюгата на ограниченном контингенте добровольцев казахской и русской популяции выявило достоверные межэтнические различия в скорости экскреции неизмененного препарата и его конъюгированного продукта.

Установлены различия по величине метаболического отношения глюкуроноконъюгированного мексидола к его неизменной форме, демонстрирующие большую интенсивность реакции глюкуроновой конъюгации у представителей русской популяции в сравнении с казахской.

Мексидол может быть рекомендован в качестве препарата типирования реакции глюкуроновой конъюгации в фармакогенетических и фармакопопуляционных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравцова О.Ю., Сариев А.К., Жердев В.П., Воронина Т.А. Фармакокинетические аспекты биотрансформации мексидола // Материалы научно-практической конференции с международным участием "Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы", Москва, 2004, 109 - 111.
2. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. - М.: Реафарм, 2004. - 144 с.
3. Сариев А.К., Жердев В.П., Литвин А.А. и др. Кинетика выведения мексидола и его глюкуроноконъюгата с мочой больных. // Эксп. и клин. фарм., 62 (5): 42 - 46, 1999.
4. Сариев А.К., Давыдова И.А., Незнамов Г.Г. и др. Взаимосвязь глюкуроноконъюгации мексидола и особенностей его терапевтического действия у больных с органическим поражением ЦНС // Эксп. и клин. фарм., 64 (3): 17 - 21, 2001.
5. Серединин С.Б. Лекции по фармакогенетике. - М.: МИА, 2004. - 303 с.
6. Фирсов А.А., Жердев В.П., Барманова Е.Ю. и др. Методические указания по проведению доклинических исследований фармакокинетики фармакологических веществ и лекарственных средств. В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Ремедиум, 2000, 107 - 113.
7. Burchell B., McGurk K., Brierley C.H., Clarke D.J. UDP-Glucuronosyltransferases. In: Sipes, I.G., Gandolfi, A.J., McQueen, C.A. (Eds.), Comprehensive Toxicology. Pergamon Elsevier Science 3, Amsterdam, Tokyo and New York, 1997, 401-435.
8. Burchell B. Genetic variation of human UDP-glucuronosyltransferase: implications in disease and drug glucuronidation // Am. J. Pharmacogenomics, 3 (1): 37-52, 2003.
9. Daly A.K. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. // Fundamental&Clin. Pharmacology, 17: 27 - 41, 2003.
10. Kraemer D., Scheurlen M. Morbus Gilbert und Crigler-Najjar-Syndrom Typ I und II beruhen auf Mutationen im selben Genlocus UGT1A1 // Medizinische Klinik, 97 (9): 528 - 532, 2002.
11. Mackenzie P.I., Owens I.S., Burchell B. et al. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence // Pharmacogenetics, 7: 255 - 269, 1997.
12. Mackenzie P.I., Miners J.O., McKinnon R.A. Polymorphism of UDP - glucuronosyltransferase genes: functional consequences and clinical relevans // Clin. Chem. Lab. Med., 38: 889 - 892, 2000.
13. Manchee G., Dickens M., Pickup E. Phase II enzymes. In: Evans G. (Ed.), A Handbook of Bioanalysis and Drug Metabolism. CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington, 2004, 222-243.
14. Tephly T.R., Green M.D. UDP-Glucuronosyltransferases. In: Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten Ph.D., Eichelbaum M. (Eds.), Metabolic Drug Interactions. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2000, 161-173.
15. Wells P.G., Mackenzie P.I., Chowdhury J. Roy et al. Glucuronidation and the UDP-glucuronosyltransferases in health and disease // Drug Metab. Dispos., 32 (3): 281 - 290, 2004.