

# НОВОСТИ

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

**ЦЕНТРАЛЬНОАЗИАТСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**№ 1.2023** (101)  
ISSN 2091-5969

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ  
ВА РЕПРОДУКТИВ САЛОМАТЛИК  
ЯНГИЛИКЛАРИ**

Марказий Осиё илмий амалий журнали

**THE NEWS  
OF DERMATOVENEROLOGY  
AND REPRODUCTION HEALTH**

Central Asian Scientific and Practical Journal

1998-2023

ЛЕТ

**25**  
Юбилейный выпуск

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ ЧАСТНОЙ ПРАКТИКИ УЗБЕКИСТАНА КЛИНИКА «MANLIYO-SHIFO» & V

«Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья»

Рецензируемый научно-практический журнал

Публикуется 4 раза в год

Основан в 1997 году

The news of dermatovenerology and reproduction health» is a peer reviewed journal, is published 4 times a year

Журнал входит в перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Кабинете Министров Республики Узбекистан при защите докторских диссертаций.

Журнал зарегистрирован Госкомитетом Республики Узбекистан по печати и информации  
Лицензия №0527 от 13. 02. 2009 г.

## АДРЕС РЕДАКЦИИ:

г. Ташкент, Шайхонтохурский район,  
проезд Лабзак, 10 Клиника «Maxliyo-shifo» & V

Тел: (+99871) 244-06-33

(+99890) 978-38-78

(+99890) 353-14-45

E-mail: [dermatol47@mail.ru](mailto:dermatol47@mail.ru)

сайт: [www.ndrz.uz](http://www.ndrz.uz)

Зав. редакцией: Ф. Ф. Хашимов

Менеджер по

распространению: Ж. М. Умаров

Компьютерный

набор и верстка: С. С. Таджиев

Подписной индекс – 1039

1042

За содержание рекламных материалов ответственность несет рекламодатель

Подписано в печать 23.03.2023

Формат 60X84 1/8

Печать офсетная

Цена договорная

Тираж 1000 экз.

Заказ №

ООО «ALPHA OMEGA Marketing»

Адрес: г. Ташкент, Ц-13, ул. А. Кодирий, 35

Тел: (+99871) 241-54-87

E-mail: [alpha.omega.uz@gmail.com](mailto:alpha.omega.uz@gmail.com)

## НОВОСТИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ №1 (101) 2023 год

### ЦЕНТРАЛЬНОАЗИАТСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – Ваисов А. Ш.

Зам. гл. редактора – Маннанов А. М.

Зам. гл. редактора – Курбанов Д. Д.

Отв. секретарь – Рахматов А. Б.

Абдуллаев М.И., Азизов Б.С., Арифов С.С., Атабеков Н.С., Аюпова Ф.М., Ваисов И.А., Джаббарова Ю.К., Ибрагимов О.Д., Имамов О.С., Исмаилова Г.А., Каримов А.Х., Каримова Ф.Д., Магрупов Б.А., Мухамедов И.М., Нажмитдинова Д.К., Пахомова Ж.Е., Порсохонова Д.Ф., Сабилов У.Ю., Садыков А.А., Султанов С.Н., Ташкенбаева У.А., Турсунов Б.З., Хаитов К.Н., Шодиев Х.К.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адаскевич В.П. (Беларусь, Витебск)

Абдуллаев Т.А. (Узбекистан, Ташкент)

Абидов А.М. (Узбекистан, Ташкент)

Акилов Ф.А. (Узбекистан, Ташкент)

Атилла Л.М. (Женева, Швейцария)

Батпенова Г.Р. (Казахстан, Астана)

Гюнеш А. (Турция)

Заславский Д.В. (Россия, Санкт-Петербург)

Зоиров П.Т. (Таджикистан, Душанбе)

Зуфарова Ш.А. (Узбекистан, Ташкент)

Исмаилова А.М. (Туркменистан, Ашгабад)

Каримова Д.Ф. (Узбекистан, Ташкент)

Кешилева З.Б. (Казахстан, Алматы)

Кумар Р. (Индия, Дели)

Литус О.И. (Украина, Киев)

Лукьянов А.М. (Беларусь, Витебск)

Мусабаев Э.И. (Узбекистан, Ташкент)

Набиев Т.А. (Узбекистан, Ташкент)

Олисова О.Ю. (Россия, Москва)

Рахимов И.Р. (Узбекистан, Ташкент)

Саипов С.С. (Узбекистан, Ташкент)

Эшбоев Э.Х. (Узбекистан, Ташкент)

## СОДЕРЖАНИЕ

### Оригинальные статьи

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСОРИАЗА СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В УЗБЕКИСТАНЕ <i>Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева, А.Ш. Алиев, Ф.Ф. Хашимов.</i> .....	4
ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ <i>Т.К. Абдужаббаров, У.А. Ташкенбаева.</i> .....	7
СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ О ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА <i>А.С. Якубова, У.Ю. Сабиров.</i> .....	9
ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ В СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫХ ЗВЕНЬЯХ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА <i>Б.И. Мухамедов, А.А. Хаджиметов.</i> .....	11
МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ (С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК) У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ <i>А.Ш. Иноятов, М.М. Джаббаров.</i> .....	15
СОДЕРЖАНИЕ КАТЕЛИЦИДИНА LL-37 И КЛЕЦА DEMODEX FOLLICULORUM У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА <i>У.Ю. Сабиров, А.А. Якубов, С.С. Арифов.</i> .....	18
ИННОВАЦИИ ДИЕТОТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ <i>А.Б. Рахматов, М.Б. Айходжаева.</i> .....	21
ИНТЕРЛЕЙКИНЫ КАК МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ <i>Н.О. Нурханова.</i> .....	26
ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ <i>Н.С. Найимова, Н.Н. Каримова.</i> .....	28

### Обмен опытом

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АКТИНИЧЕСКИМ КЕРАТОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН <i>Г.Б. Пягай.</i> .....	30
QO‘TIR KASALLIGINING TARQALISHIGA ZAMONAVIY QARASHLAR <i>Е.Х. Eshboev, А.Т. Tog‘ayev, О.А. Babajanov.</i> .....	33
QO‘TIR KANASINING MORFOBIOLOGIK XUSUSIYATLARI ASOSIDA KASALLIKNING ERTA TASHXISOTINI RIVOJLANTIRISH <i>Е.Х. Eshboev, А.Т. Tog‘ayev, D.R. Rustamova.</i> .....	35
МИКРОБИОТА КОЖИ И ЕЕ РОЛЬ ПРИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У СПОРТСМЕНОВ <i>А.А. Садиқов, Г.Ш. Тохтаев, Н.С. Саипова, Х.Х. Сафаров, У.А. Юсубалиев.</i> .....	37
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ГЕПАТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗООАНТРОПОНОЗНОЙ ТРИХОФИТИЕЙ <i>О.С. Илматов, И.Н. Абдувахитова, З.М. Абидова, Г.Ш. Тохтаев, Д.А. Далимова.</i> .....	42
FARG‘ONA VILOYATI HUDUDIDA MOXOV KASALLIGINING PAYDO BO‘LISH SABABLARI <i>N.M. Shokolonova, E.X. Eshboev.</i> .....	52
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ <i>О.У. Мирзаабдуллахожиева, Ш.А. Зуфарова, Х.Н. Негматшоева.</i> .....	54
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕХАНИЧЕСКИХ СПОСОБОВ ИНДУКЦИИ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ДОРОДОВЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК НА ДОНОШЕННЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ <i>А.А. Климашкин, Ю.Г. Расуль-Заде, Т.М. Нуруллаев.</i> .....	56

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У БЕРЕМЕННЫХ СОВРЕМЕННЫМИ МЕТОДАМИ <i>О.У. Мирзаабдуллахожиева, Ш.А. Зуфарова, О.С. Юлдашева.</i> .....	58
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭХОДОППЛЕРОГРАФИИ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ <i>А.Х. Каримов, Б.Т. Ахмедова.</i> .....	61

### Обзор

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА <i>Г.А. Исмаилова, Ф.Б. Миродилова.</i> .....	68
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ ВЛАГАЛИЩА <i>М.Х. Каттаходжаева, З.Н. Кодирова.</i> .....	74
PREEKLAMPSIYA PATOGENEZI VA SABABIARI <i>R.S. Navruzova.</i> .....	80

### Материалы конференции: статьи

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ: ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА – ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И... <i>А.Ш. Ваисов.</i> .....	83
СЕПТОПЛАСТИКА У ДЕТЕЙ – ЗА И ПРОТИВ <i>С.А. Хасанов, М.Г. Бобохонов, Г.К. Бабаханов.</i> .....	88
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ДВОЙНЕЙ <i>Х.Т. Шодиева, Ж.Е. Пахомова, Д.Э. Назарова, Г.А. Ахмедова, Ш.А. Шодиева.</i> .....	90
К РЕЗУЛЬТАТАМ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ СТАФИЛАКОККОВОЙ ФЛОРЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМИ ДЕРМАТИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Ш.З. Мавлянова, Н.Дж. Икрамова, Г.Р. Ибрагимова, Н.Я. Мадрохимова, Ю.А. Алимухамедова, Н.А. Абдухамидова.</i> .....	92
COVID-19 BILAN BOG‘LIQ ALOPETSIIYANING DIFFUZIV SHAKLLARI BO‘LGAN BEMORLARDA MIKROELEMENTLAR HOLATINING O‘ZIGA XOS XUSUSIYATLARI <i>U.A. Tashkenbayeva, F.X. Abbosxonova.</i> .....	95
ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОЖИ ПРИ СПОРТИВНЫХ НАГРУЗКАХ РАЗНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ <i>А.А. Садиқов, Г.Ш. Тохтаев, Н.С. Саипова, Х.Х. Сафаров, У.А. Юсубалиев.</i> .....	98
ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА <i>Ф.Н. Нуралиев, И.А. Ваисов.</i> .....	101
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ КАНДИДОЗНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ <i>Ш.З. Мавлянова, Е.В. Есионова, А.У. Бурхонов, И. Самарходжаева.</i> .....	104
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. ОПЫТ ЛАБОРАТОРИЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА РСНПМЦК <i>Т.А. Абдуллаев, О.К. Худойберганов, И.А. Цой, С.Т. Мирзарахимова, Р.Ш. Бекбулатова.</i> .....	107
MOXOV KASALLIGI BO‘YICHA NAMANGAN VILOYATIDAGI EPIDEMIK JARAYON (1930-2010-YILLAR, RETROSPEKTIV TAHLIL) <i>E.X. Eshboev, N.M. Shokolonova.</i> .....	110

### Материалы конференции: тезисы

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND LABORATORY INDICATORS IN PSORIATIC ARTHRITIS <i>I.N. Abduvakhitova, Sh.X. Makhmudov, G.Sh. Toxtayev, B.A. Elboboyev, B.B. Kurbanov.</i> .....	113
ВИЧ/СПИД В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ <i>М.И. Абдуллаев, Д.Ж. Набиева, Н.Н. Ахмедгалиева.</i> .....	113

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ГЕПАТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗООАНТРОПОНОЗНОЙ ТРИХОФИТИЕЙ

О.С. Имамов, И.Н. Абдувахитова, З.М. Абидова, Г.Ш. Тохтаев, Д.А. Далимова

Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер

Ташкентская медицинская академия

В статье приведены данные литературы о влиянии антимикотических препаратов и современных гепатотропных препаратов на ферменты цитохрома p450, а также результаты собственных исследований полиморфизма генов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, оценены риска развития побочных эффектов тербинафина при лечении трихофитии. Цель работы – обоснование выбора гепатотропных препаратов для комплексной терапии трихофитии тербинафином на основании изучения полиморфизма генов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 и риска развития побочных эффектов у больных зооантропонозной трихофитией.

**Ключевые слова:** зооантропонозная трихофития, тербинафин, гепатотропные препараты, цитохром p450, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, персонифицированная терапия.

### Zooantroponoz trixofitiyasi bo'lgan bemorlarni kompleks davolash uchun gepatotropik dori vositalarini tanlashning farmakokinetik asoslanishi

O.S. Imamov, I.N. Abduvahitova, Z.M. Abidova, G.Sh. Toxtayev, D.A. Dalimova

Maqolada antimikotik dorilar va zamonaviy gepatotrop dorilarning p450 sitoxrom fermentlariga ta'siri bo'yicha adabiyot ma'lumotlari, shuningdek CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 genlarining polimorfizmi borasidagi o'z tadqiqotlarimiz natijalari keltirilgan, trixofitozni davolashda terbinafinning nojo'ya ta'sirlari rivojlanishidagi xavfi baholangan. Ishning maqsadi CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 genlarining polimorfizmini va zooantroponotik trixofitozli bemorlarda nojo'ya ta'sirlar xavfini o'rganish asosida trixofitozni terbinafin bilan kompleks davolash uchun gepatotrop dorilarni tanlashni asoslashdir.

**Tayanch so'zlar:** zooantroponotik trixofitoz, terbinafin, gepatotrop dorilar, sitoxrom p450, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, shaxsiylashtirilgan terapiya.

### Pharmacokinetic substantiation of the choice of hepatotropic drugs for complex therapy of patients with zooanthropous trichofithia

O.S. Imamov, I.N. Abduvakhitova, Z.M. Abidova, G.Sh. Toxtayev, D.A. Dalimova

Literature data on the effect of antimycotic drugs and modern hepatotropic drugs on cytochrome p450 enzymes are presented, as well as the results of our own studies of polymorphism of the CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 genes, the risk of developing terbinafine side effects in the treatment of trichophytosis is assessed. The aim of the work is to substantiate the choice of hepatotropic drugs for the complex therapy of trichophytosis with terbinafine based on the study of the polymorphism of the CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 genes and the risk of side effects in patients with zooanthropotic trichophytosis.

**В**ведение. В структуре поверхностных микозов кожи широко распространена трихофития, обусловленная зоофильными грибами *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes* var. *gypseum* [1,2,3,]. Клинические проявления зооантропонозной трихофитии характеризуются различными по локализации и тяжести поражениями от поверхностных эритематозно-сквамозных очагов до тяжелых инфильтративно-нагноительных форм на коже и волосистой части головы (кериион), с атипичными симптомами, интоксикацией, осложнениями бактериальной флорой, аллергизацией лимфаденитом, экзематизацией, васкулитами [2,4,5,6].

Этиотропное лечение трихофитии современными антимикотиками [7,8,9,10,11] в большинстве случаев эффективно, но тяжелые и осложненные формы требуют увеличения объема специфического и сопроводительного лечения [2,8,10]. Накапливаются данные о развитии лекарственных осложнений – токсических, аллергических, аутоиммунных, а также случаев резистентности к проводимой терапии [12,13,14,15,16,17]. В терапии микозов чаще используются итраконазол, кетоконазол, тербинафин, гризеофульвин, флуконазол, эффективность которых доказана, но применение лимитируется развитием побочных эффектов, из которых наиболее значимой является гепатотоксичность [10,12,19].

Системные антимикотики вызывают поражения паренхимы печени и гепатоцитов с вовлечением различных механизмов [19,20], длительное применение может привести к некрозу гепатоцитов, развитию синдрома цитолиза, острых и хронических лекарственных гепатитов [21]. Принципиально важно то, что индуцированные лекарствами повреждения печени (ЛИПП) определяются не только дозой и кратностью приема, но и путем выведения лекарственного средства из организма [19,20,21,22].

**Биотрансформация антимикотиков ферментами цитохрома p450.** Антимикотики метаболизируются в печени изоферментами системы цитохромов P-450, структура которых кодируется отдельными генами. Их разнообразие определяет индивидуальные особенности развития лекарственных поражений печени [10,18,19,20,21]. Важное значение имеет генетический полиморфизм CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 [19-22].

По отношению к системе цитохрома P450 все лекарственные средства (ЛС) делятся на субстраты, индукторы и ингибиторы этой системы. **Субстраты** – препараты, метаболизирующиеся под каталитическим действием ферментов системы цитохрома p450. **Ингибиторы P450** – подавляют метаболизм P450-субстратов; процесс носит конкурентный

и обратимый характер – при отмене ингибитора метаболизм возвращается к нормальному. **Индукторы P450** – увеличивают количество изоферментов P450 in vivo путем активации синтеза ферментов ших, смиринов. Индукция ведет к ускорению метаболизма и, как правило, к снижению фармакологической активности, а следовательно, эффективности совместно применяемых с индуктором ЛС [22-25]. При угнетении активности ферментов, метаболизирующих ЛС, возможно развитие НР, связанных с длительной циркуляцией этих соединений в организме [25].

Наиболее значимыми **индукторами CYP3A4** являются карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, экстракт зверобоя. К **ингибиторам CYP3A4** относятся противогрибковые препараты из группы азолов (кетоконазол, итраконазол), ингибиторы протеаз (индинавир, нелфинавир, ритонавир), кларитромицин [26,27,28]. Отмечен ингибирующий эффект флуконазола на активность CYP3A4 (45Д%), максимально выраженный через 5 дней, что сопровождается увеличением в плазме крови концентрации ЛС-

субстратов данного изофермента и снижением концентрации метаболитов [ 28]

**CYP2C9** – главный фермент метаболизма цефекосиба, диклофенака, ибупрофена, лорноксикама, мелоксикама, напроксена, S-варфарина, многих сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины, блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, лозартан), флувастатина, фенитоина, тамоксифена, циклофосамида. Важнейшим **индуктором CYP2C9** является рифампицин, а флуконазол и амиодарон считаются значимыми **ингибиторами CYP2C9** [18,22-24,29].

**CYP2D6** метаболизирует до 20% ЛС, включая трициклический антидепрессант амитриптилин, нейролептики, β-адреноблокаторы, а также кодеин до активного метаболита морфина. **Ингибируют CYP2D6** флуоксетин, хинидин и бупропион. В отличие от других изоферментов, CYP2D6 **не имеет достоверных индукторов**, однако показано, что кодеин и рифампицин способны индуцировать CYP2D6 [22,30,31,32].

**Таблица 1**

**Ингибирующее влияние антимикотиков на изоферменты цитохрома P450 [27]**

ЛС	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Флуконазол	0	▼	▼	0	0	▼
Итраконазол	0	▼	▼	0	0	▼
Кетоконазол	▼	▼	▼	▼	▼	▼
Микофунгин	0	0	0	0	0	▼
Миконазол	▼	▼	▼	▼	▼	▼
Вариконазол	0	▼	▼	0	0	▼

**Примечание:** ▼ – ингибирует изофермент цитохрома P450, «0» – не влияет на изофермент.

Различают сильные, умеренные и слабые ингибиторы и индукторы цитохрома p450. Сильные ингибиторы снижают клиренс ЛС-субстрата более чем на >80%, т.е. в 5 раз, умеренные – в 2-5 раз (на 50–80 %), слабые – в 1,25-2 раза (на 20–50 %). Индукторы повышают клиренс ЛС-субстрата в тех же соотношениях: сильные (>80%), умеренные (50–80%) и слабые (20–50%) [27,30]. Большинство антимикотиков относятся к категории сильных ингибиторов изоферментов цитохрома p450 (таблица 2.).

Противогрибковые препараты группы азолов могут одновременно быть субстратами и ингибиторами P450 3A4. Практически все перечисленные препараты среди побочных эффектов имеют нарушение функции печени [22].

Итраконазол метаболизируется в печени с образованием

активных метаболитов. Препарат ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 и в основном расщепляется ферментом CYP3A4. Изменение активности этого фермента может повлиять на эффективность и безопасность длительного применения препарата [31,32]. Итраконазол, может сам ингибировать метаболизм субстратов CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия, в том числе повышение риска развития нежелательных реакций [33,34]. Случаи гепатотоксичности при применении итраконазола наблюдаются на протяжении первого месяца лечения, в том числе и первых недель [10,18,21,27,28,32,33,34].

В метаболизме тербинафина участвуют, как минимум, 7 различных изоферментов CYP450, с образованием более 15 метаболитов, в основном N-деметил- и карбоксибутил-

**Таблица 2**

**Противогрибковые препараты – ингибиторы основных изоферментов цитохрома p450 [22-24]**

Изофермент p450	Сильные ингибиторы	Умеренные ингибиторы	Слабые ингибиторы
2C9	флуконазол	-	
2C19	флуконазол	вориконазол	кетоканзол
2D6	-	тербинафин	
3A4	Вориконазол, Итраконазол, Кетоконазол, позаканазол	флуконазол	

**Таблица 3**

**ЛС, одновременно являющиеся субстратами и ингибиторами изоферментов цитохрома P450 [22]**

Препарат-антимикотик	Метаболизирующий изофермент цитохрома P450	Ингибируемый изофермент цитохрома P450
Кетоконазол	CYP3A4	CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19
Миконазол	CYP3A4	CYP3A4, CYP3A5
Флуконазол	CYP3A4	CYP2C9, CYP3A4,

производных. Период пролуыведения циркулирующих карбоксиметаболитов в 2 раза больше, чем у тербинафина, и хотя метаболиты не активны против грибов, они участвуют в возникновении лекарственных взаимодействий и/или побочных эффектов [35,36]. Основную роль в метаболизме играют CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. Тербинафин имеет полифункциональную природу как субстрат для системы CYP450, считается, что потенциальные лекарственные взаимодействия при его применении умеренно выражены. Плазменный клиренс тербинафина может ускоряться под влиянием препаратов-индукторов метаболизма и подавляться под влиянием ингибиторов цитохрома P450. При необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов и тербинафина может потребоваться соответствующая коррекция режима дозирования последнего [35,36]. Препарат ингибирует CYP2D6, что необходимо учитывать при одновременном применении с ЛС-субстратами данного изофермента [35,36]. Кроме того, активность CYP2D6 может не восстановиться до нормального уровня в течение нескольких месяцев после завершения длительного курса терапии тербинафином [35,36]. При совместном применении с «не-субстратами» CYP2D6 (антикоагулянты, кортикостероиды, оральные контрацептивы, толбутамид, циклоспорин, мидазолам, дигоксин и терфенадин), тербинафин незначительно влияет на их метаболизм [35]. Однако, поскольку тербинафин сам является субстратом цитохрома P-450, его фармакокинетика изменяется при одновременном назначении, например, циметидина, терфенадина, рифампицина. Индукторы изоферментов цитохрома P450 могут ускорять метаболизм и выведение тербинафина из организма, ингибиторы – напротив, замедляют эти процессы, поэтому требуется коррекция дозы тербинафина [35,36]. При совместном применении с препаратами, обладающими гепатотоксическим действием, возникает риск развития лекарственного поражения печени. [37]. Пролонгированный период полувыведения тербинафина (около 100 часов) обеспечивает его кумуляцию в организме при регулярном приеме и длительную персистенцию активного вещества в плазме крови/тканях после прекращения приема препарата. Это неблагоприятно для пациентов с риском нежелательных реакций на тербинафин [35].

Таким образом, противогрибковые препараты метаболизируются с помощью цитохрома p450, сами являются не только субстратами, но и ингибиторами цитохромов. Чем дольше они применяются, тем ниже активность цитохрома, выше концентрация антимикотиков и сильнее их гепатотоксичность [10,18,19,22,34,] Возможным подходом к предупреждению ЛИПП, особенно при назначении ЛС с известной гепатотоксичностью, является одновременное применение гепатопротекторов. [19,29,38]. При подборе терапии необходимо учитывать исходное состояние печени, наличие фоновых заболеваний, динамику биохимических показателей в процессе лечения.

#### **Гепатопротекторы в практике дерматолога. Взаимодействие с системой цитохрома p450.**

Гепатопротекторы – гетерогенная группа ЛС, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов [10,24]. Гепатопротекторы повышают резистентность клеток паренхимы печени к деструктивному воздействию повреждающих агентов и не оказывают влияния на здоровую печень. Их терапевтические эффекты проявляются при жировом гепатозе, остром и хроническом гепатитах, циррозе печени токсической, алкогольной, вирусной и лекарственной этиологии [19,20,21]. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации [39,40,41,42].

Гепатопротекторное действие осуществляется разными путями:

- ингибирования ферментативного ПОЛ, нейтрализация различных свободных радикалов и антиоксидантного эффекта;
- встраивания в структуру липидного слоя гепатоцитов, мембраностабилизирующего и репаративного эффекта;
- индукции микросомальных ферментов печени, повышение скорости их синтеза и активности, усиление биотрансформации веществ, активация метаболических процессов, ускорение элиминации из организма чужеродных токсичных соединений;
- повышения устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов, уменьшения токсических эффектов биологически активными соединениями (витаминами и незаменимыми аминокислотами) [22-24]

Сегодня на рынке представлен большой ассортимент гепатопротекторов. Они составляют 9,2% от общего количества ЛС, имеют различную эффективность и профиль безопасности [40,43]. Точные механизмы действия гепатопротекторов изучены недостаточно и в большинстве случаев являются предполагаемыми, что осложняет определение показаний к их применению. Недостаточно достоверных научных данных с высоким уровнем доказательности (масштабные многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования и их мета-анализы / систематические обзоры), подтверждающих влияние этих средств на организм человека.

Сегодня ни один из применяемых гепатопротекторов, в том числе новые синтетические и природные препараты, не удовлетворяет в полной мере требованиям идеального гепатопротектора, сформулированные R. Preisig еще в 1970 г. [39,40,42,43] Это – достаточно полная абсорбция; эффект «первого прохождения» через печень; выраженная способность связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений; возможность уменьшать воспаление; подавление фиброгенеза; стимуляция регенерации печени; естественный метаболизм при патологии печени; экстенсивная энтерогепатическая циркуляция; отсутствие токсичности. Распространенное мнение, что любой гепатопротектор особенно растительный, эффективен и безопасен в профилактике и лечении любой патологии печени, ошибочно: клиническая эффективность многих известных гепатопротекторов не доказана, некоторые из них способны сами оказывать гепатотоксический эффект [39,40].

Наибольшее практическое значение имеет классификация гепатопротекторов, основанная на особенностях химической структуры и происхождения: Гепатопротекторы растительного происхождения **Расторопша пятнистая – *Silybum marianum*** – (силимарин, карсил, легалон, гепафор, комбинир пр-ты сибектан, гепабене, гепатрин и другие. Содержат флавоноиды: силибинин (до 90%), силидианин силикристин; оказывает антиоксидантный, мембраностабилизирующий антигепатотоксический, регенеративный, антифиброзный, гипохолестериемический эффекты.

**Другие растительные гепатопротекторы** – К ним относятся глицирризин, экстракт листьев артишока, масло семян тыквы, ЛИВ-52, многокомпонентные препараты из индийских и китайских трав.

**Корень Солодки – *Glycyrrhiza glabra*** содержит глицирризиновую кислоту (глицирризин) – тритерпеновый гликозид корня солодки, флавоноиды, кумарины, тритерпеноиды, фитостеролы. Активно используется в медицине в странах Азии при различных заболеваниях, обладает гепатотропным эффектом и широким спектром биологической активности. Не все механизмы которой выяснены достаточно [43] Большинство ЛР являются ингибиторами системы цитохрома P450, например расторопша пятнистая (CYP2C9, CYP3A4),

солодка голая (СУР3А4) [41].

**Экстракт листьев артишока** (гепатрин, хофитол). Содержит фенолоксиолы (кофейная, хлорогеновая и др.), флавоноиды-сесквитерпенлактон; каротин, витамины С, группы В, инулин. Влияет на функциональную активность гепатоцитов, стимулирует выработку ферментов; нормализует липидный, жировой обмен, повышает антиоксидантную функцию печени. Оказывает желчегонное действие за счет умеренного холеретического и слабого холекинетиического эффекта. Препарат малотоксичен. Несмотря на широкое применение в качестве гепатопротектора, каких-либо доказательных исследований относительно его эффективности не имеется.

**ЛИВ-52** – индийское аюрведическое средство, предназначенное именно для лечения болезней печени. Имеет сложный состав (порошок капуров колочих, цикория обыкновенного, паслена черного, сены западной, терминалии аржуны, тысячелистника обыкновенного, тамарика галльского, железа оксид). Показано, что Лив-52 защищает паренхиму печени от токсических агентов (за счет **индукции цитохрома Р-450** и ацетальдегиддегидрогеназы), обладает некоторым антиоксидантным действием. Применение препарата при острой патологии печени может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов.

**Масло семян тыквы (тыквеол)**. Действ в-ва: полиненасыщенные и ненасыщенные жирных кислот с высокой долей линолевой и олеиновой кислот, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), изомеры токоферолов, бета-каротин, стеролы, фитостерины, эфирные масла, витамины группы В, С, ниацин. Оказывает антиоксидантное действие, мембраностабилизирующий эффект. Тыквеол применяют при хронических заболеваниях печени различной этиологии (гепатитах, циррозах). Однако требуются дополнительные исследования для оценки реальной гепатопротекторной активности препарата.

**Экстракт *Nuregicum perforatum* (зверобой продырявленный)** уже давно используется при лечении ряда заболеваний, в том числе депрессии. Содержит более 10 фармакологически активных ингредиентов (снвной ингредиент – производное флороглюцина – гиперфорин), флавоноиды, эфирные масла, танины, которые оказывают вяжущее и противовоспалительное действие на слизистую ЖКТ. Среди побочных эффектов усталость, серотониновый синдром и др. [39] Данные о влиянии на р450 противоречивы. Есть указания на **ингибирование цитохрома Р450**, что приводит к серьезным лекарственным взаимодействиям [39]. По данным Z. Wang и соавт. зверобой является мощным индуктором изофермента цитохрома Р450 СУР3А4, при этом не влияет на активность СУР1А2, СУР2С9 и СУР2Д6, другие авторы показали, что гиперфорин увеличивал активность СУР3А4 и СУР2С9, но не влиял на СУР1А2 и СУР2Д6, и наконец, есть мнение, что экстракт зверобоя индуцирует СУР3А4 и СУР1А2 только у женщин [44]. Недостаточная доказательная база эффективности ограничивают применение препаратов [39].

**Многокомпонентные препараты из индийских и китайских трав.** Их действие недостаточно изучено. Применение многокомпонентных сборов при острой патологии печени и синдроме холестаза может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов.

С веществами растительного происхождения напрямую связана проблема генетического полиморфизма метаболизма, ассоциированная с цитохромом Р450. Межэтнический генетический полиморфизм определяет индивидуальную реакцию организма на растительные вещества. Учитывая это, можно с высокой степенью вероятности утверждать, что

растения, эффективные в азиатской популяции, могут оказывать иное действие у европеоидов и наоборот [31,33,39].

**Гепатопротекторы животного происхождения** (сирепар, гепадиф) – гидролизаты экстракта печени крупного рогатого скота, содержащие цианокобаламин, аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты и, возможно, фрагменты ростовых факторов печени. Считается, что эти препараты могут оказывать определенное антиоксидантное и детоксикационное действие, стимулировать регенерацию паренхимы печени.

**Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды** – часто употребляемые гепатопротекторы относятся препараты, содержащие **эссенциальные фосфолипиды** (ЕPL, ЭФЛ). В отличие от других гепатопротекторов в отношении эффективности ЭФЛ имеется достаточная доказательная база. ЕPL – высокоочищенный экстракт из бобов сои, основным компонентом которого является полиненасыщенный фосфатидилхолин – 1,2-дидолиноилфосфатидилхолин (DLPC). Эти средства (эссенциале, энерлив), непосредственно встраиваясь в фосфолипидный бислой мембран поврежденных гепатоцитов, восстанавливают структуру и функции клеточных мембран и тормозят процесс деструкции клеток. Показано, что ЭФЛ стимулируют антиоксидантную функцию печени, **препятствуют инактивации цитохрома Р-450** [43]. ЭФЛ назначают при заболеваниях и токсических поражениях печени, при печеночных осложнениях соматических болезней, а также для профилактики гепатотоксических осложнений различных препаратов [37,42]

**Аминокислоты или их производные.** К аминокислотам или их производным относят **адеметионин**, выполняющий важную роль в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования, в биосинтезе фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений [22,23,37,38,42,45-48].

**Адеметионин** играет ключевую роль в метаболизме ксенобиотиков, что объясняет его клиническую эффективность, как средства сопровождения при использовании потенциально гепатотоксических препаратов. Адеметионин – универсальный субстрат, уступающий только АТФ в разнообразии реакций. Он выступает в качестве необходимого структурного элемента по крайней мере в трех важных биохимических цепочках: трансметилировании, транссульфировании и аминопропилировании [37,38].

Применение адеметионина усиливает элиминацию свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулирует процессы регенерации, проявляет антифибротическую активность и гепатотропное действие практически при любой патологии печени, при цитолизе и синдроме холестаза, при токсических гепатитах, в том числе алкогольных и лекарственных. При внутрипеченочном холестаза угнетается активность S-аденозилметил-синтазы, снижается продукция S-адеметионина, что сопровождается нарушением трансметилирования и транссульфидирования в гепатоцитах. В результате снижаются: содержание фосфолипидов, активность Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и других белков-переносчиков, текучесть мембран, захват и выведение компонентов желчи, клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.) – главных субстанций в детоксикации эндо- и экзогенных ксенобиотиков. Дефицит этих продуктов приводит к цитолизу гепатоцитов при холестазах любого генеза.

Метаанализ проведенных клинических исследований свидетельствует о выраженной гепатопротекторной и клинической эффективности адеметионина при холестатических, в частности при медикаментозных поражениях печени. Он оказывает холеретическое и холекинетиическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропро-

тективными свойствами [43]. Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин., следует осторожно применять адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (кломипрамин), а также лекарственными средствами, содержащими триптофан (в том числе, растительного происхождения). В практике нашел широкое применение препарат **гептрал**, активным компонентом которого является S-аденозил-L-метионин (адеметионин) – физиологический субстрат многих биологических реакций, эндогенно синтезируемый из метионина и аденозина. Способность Адеметионина повышать уровень глутатиона в митохондриях и их функциональную активность, **инактивировать CYP2E1**, подавлять экспрессию ФНО- $\alpha$ , позволяет применять его при ЛИПП [21].

**Таурин** – один из важнейших метаболитов, определяющих состояние клеточного иммунитета, уровень антиоксидантной защиты, детоксикационных возможностей организма. Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – наиболее распространенная свободная аминокислота в организме человека, играющая важную роль в таких биологических процессах, как конъюгация желчных кислот, поддержание гомеостаза кальция, осморегуляция и стабилизация мембран. У людей таурин образуется в гепатоцитах в результате обмена веществ из метионина и цистеина через гипотаурин [23] Таурин может быть отнесен к органическим осмолитам, которые имеют уникальные биофизические и биохимические свойства. Эти вещества накапливаются в клетке без изменения ее гомеостаза, структуры и функции в отличие от электролитов и мочевины, которые могут повреждать клетку, когда накапливаются в ней в больших количествах или когда возникают выраженные колебания их концентрации. Экспериментальной работе было исследовано влияние таурина на каталитические функции цитохрома P450 3A4 как наиболее активного участника метаболизма ЛС.

**Орнитина аспаргат (гепа-мерц)** в кишечнике диссоциирует с высвобождением **аминокислот орнитина и аспаргата**, участвующих в регуляции обмена веществ в гепатоцитах, на разных этапах включаются в цикл образования мочевины, усиливая метаболизм аммиака. Аспаргат служит субстратом для синтеза глутамина, участвует в связывании аммиака в тканях. Орнитина аспаргат показан при гепатитах различной этиологии, неалкогольном стеатогепатите, циррозе печени и печеночной энцефалопатии.

Гепатопротектор **глутаргин** – соль двух аминокислот – аргинина и глутаминовой кислоты. Эффект препарата связывают с нейтрализацией избытков эндогенного аммиака, при нарушении детоксицирующей функции печени путем активации превращения аммиака в мочевины в орнитинном цикле мочевинообразования (цикл Кребса-Генселейта) и его связывания с глутаминовой кислотой с образованием глутамина. Глутаргин стабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов, нормализует ПОЛ, повышает энергообеспечение и репаративные процессы в гепатоцитах, восстанавливает **активность изоферментов P-450**, нормализует процессы желчеобразования и желчеотделения.

#### 5. Витаминно-антиоксиданты и витаминopodobные соединения

К веществам-индукторам активности цитохрома P450, блокированного препаратом-ингибитором и/или по иной причине (врожденная недостаточность, генерации активных форм кислорода, образующихся при разобчении основного каталитического цикла цитохрома P450) относят витамины и витаминopodobные вещества. Это – аналоги эндогенных регуляторов активности системы биотрансформации ксенобиотиков, в том числе системы цитохрома

P450, способные нивелировать ингибирование ферментов биотрансформации и накоплению токсичных метаболитов [23,39,43,45.]. Используют витамины E и C, Альфа-липоевую кислоту (берлитион), играющих важную роль в биоэнергетике гепаатоцитов, обладает иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью.

**6. ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ГРУПП.** Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-листохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. УДХК обладает антиоксидантным действием, снижает холестаза-опосредованную иммуносупрессию. Механизмы действия УДХК многообразны и пока окончательно не изучены. Считают, что УДХК оказывает гепатопротекторный, антихолестатический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, литолитический и антиапоптотический эффект [38].

**Комбинированные гепатопротекторы растительного происхождения:** сибектан (плоды расторопши, сухой экстракт пижмы, трава зверобоя, листья березы), гепабене (плоды расторопши, дымянка лекарственная) [42]. Данную группу препаратов целесообразно назначать в качестве поддерживающей профилактической терапии Гепадиф: антиоксидантная фракция экстракта П (аминокислоты – деэтинтоксикационное действие), аминокислоты (карнитин, аденин), витамины группы В Сирип: расторопша, артишок, метионин, лимонник китайский и т.д. Эслидин:ЭФЛ, метионин. Детоксил. метионин, экстракт артишока, кульбабы и грейпфрута, Вит. А, Е, С, гр В и др. Фосфоглив.ЭФЛ и соль глицирризиновой кислоты (из корня солодки)., Гепатрин: силимарин, экстракт артишока, ЭФЛ (лецитин) и витамины В1,В2,В6,Е [39,43,46,47].

В терапии зооантропонозной трихофитии широко применяется представитель класса алиламинов - тербинафин [7,8,9,11]. Наряду с высокой эффективностью имеются сообщения о развитии резистентности, кожных и гепатотоксических осложнений [12-17]. Изучение генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков цитохрома P450, участвующих в метаболизме тербинафина, позволит разработать индивидуализированный режим дозирования препарата с учетом особенностей его метаболизма и обосновать выбор гепатотропных ЛС в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии.

Мы изучали полиморфизм генов CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4 и риски побочных эффектов при лечении тербинафином больных с зооантропонозной трихофитией.

**Материал и методы исследования.** Молекулярно-генетические исследования проводили у 172 больных зооантропонозной трихофитией в возрасте от 7 до 66 лет (средний возраст – 21,6 лет). ДНК в образцах венозной крови выделяли с использованием набора реактивов Diatom DNA Prep (Лаборатория ИзоГен, Россия). Генетические полиморфизмы CYP2D6 100C> T, CYP3A4 \* 1B (-392A> G) (T> G) определяли методом ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов), полиморфизм CYP2C9 \* 2 (C430T) – методом ПЦР в реальном времени (Real time PCR), использовали набор реагентов GenePakTM PCR Cagen Laboratory OG "Core" (Россия). Каждый образец исследовали в реакции амплификации, используя специфические праймеры в локусах расположения полиморфизмов CYP3A4 \* 1B -392A> G (T> G), CYP2D6 100 C> T (таб.4,5) и зондов TaqMan для CYP2C9 \* 2 (C430T).

Продукты ПЦР визуализировали в 2% -ном агарозном геле. Продукты ПЦР CYP3A4 и CYP2D6 подвергали рестрикции с помощью ферментов BFAI и AsuHPI визуализировали методом гель-электрофореза на 8% полиакриламидном геле.

Частоту встречаемости генотипов и аллелей анализируют

вали согласно закону Харди-Вайнберга. Побочные эффекты /ПЭТ/ тербинафина у пациентов с трихофитией сравнивались с полиморфизмами CYP2C9 \* 2, CYP2D6 \* 10, CYP3A4 \* 1В семейства CYP, участвующих в метаболизме лекарственного средства. Клинические показатели и данные генотипирования вводили для первичной обработки в Microsoft Excel. Для сравнения частот генотипов и аллелей полиморфизма генов проводили с использованием метода  $\chi^2$ .

**Результаты.** Данные о частоте встречаемости генотипов CC,CT,TT и аллелей С и Т для полиморфизмов CYP2D6\*10 C>T (G>A), CYP3A4 \* 1В (rs2740574) и CYP2C9\*2 C430T приводятся в таблице 6.

**Полиморфизм CYP2D6 100 C>T.** Для полиморфизма CYP2D6\*10 C>T (G>A) преобладает CC-генотип, СТ встречается у 53 (30,8%), ТТ – у 9 (5,2%) больных. Аллель С обнаружен у 273 (79,3%), аллель Т – 71 (20,6%). Генотипы СТ и ТТ присутствовали у 62 (36,0%) больных (табл. 3). Для

полиморфизма CYP2D6 \* 10 C>T (G>A) установлено, что у пациентов с генотипами СТ и ТТ риск развития ПЭТ был в 2,2 раза (P-0,00016) и в 4,25 раза выше (P-0,007), чем при нормальном генотипе CC соответственно (таб. 7). У лиц с Т-аллелем риск ПЭТ повышался в 1,8 раза сравнительно нормального аллеля С (P-0,003), (табл. 4).

Согласно доминирующей модели, генотипы СТ + ТТ увеличивают риск ПЭТ в 1,2 раза по сравнению с нормальным генотипом CC (P-0,04), на рецессивной модели риск ПЭТ у генотипов ТТ был в 2,8 раза выше, чем у генотипов CC + СТ (P-0,04). Можно утверждать, что гетерозиготные генотипы СТ в 2,2 раза, а генотипы ТТ в 4,2 раза больше (чаще) подвержены риску побочных эффектов тербинафина. У лиц с аллелем Т ПЭТ в 1,8 раза выше, чем у лиц с аллелем С. Следовательно, пациентам с генотипами СТ и ТТ дозу тербинафина следует уменьшить, чтобы избежать побочных эффектов.

**Полиморфизм CYP3A4\*1В Т>С (А>G) (rs2740574).**

Таблица 4

**Праймеры, используемые в реакции амплификации**

Ген	Название праймеров	Нуклеотидная последовательность (5I–3I)	ПЦР продукты, пары нукл
CYP3A4 *1В rs2740574 C/T (-392 A>G)	CYP3A4_F	GGACAGCCATAGARACAAGGGCT	449 п.н.
	CYP3A4_R	AGGTTTCCATGGCCAAGTCT	
CYP2D6 100 C> T	CYP2 D6 –forward	5'- CCATTTGGTAGTGAGGCAGGTAT -3'	271 п.н.
	CYP2 D6 –reverse	5'- CACCATCCATGTTTGTCTTCTGGT -3'	
CYP2C9*2 (C430T) R144C rs1799853	Forward	CTGCGGAATTTGGGATG	
	Revers	TAAGGTCAGTGATATGGAGTAGGG	
	Probe Wild type	JOE-CATTGAGGACCGTGTTC AAG-(BHQ-2)	
	Probe Mutant	6-FAM-CATTGAGGACTGTGTTC AAGAG-(BHQ-1)	

Таблица 5

**Условия проведения реакций**

	Начальная денатурация		Конечное удлинение
CYP3A4 * 1В C / T (-392 A> G)	95 °C- 5 мин	40 циклов 95 °C-30 сек, 58 °C-30 сек, 72 °C - 1 мин	72 °C - 3 минуты
CYP2D6 100 C> T	95 °C- 5 мин	40 циклов 94 °C - 25 сек, 62 °C - 40 сек., удлинение 72 °C - 45 секунд	72 °C – 5 минут
CYP2C9 * 2 C430T (R144C rs1799853)	95 °C- 5 мин	40 циклов 95 °C – 15 сек, 58 °C - 30 сек,	фиксация флуоресценции 58 °C.

Встречаемость СТ- и CC-генотипов в 4,06 раза выше, чем нормальных генотипов ТТ. Нормальный аллель Т встречается в 1,35 раза чаще, чем аллель С. Гетерозиготные генотипы СТ и CC были в целом у 138 (80,25%) (табл 3). Частота ПЭТ при генотипе СТ была выше в 1,34 раза (R-0,0001), чем при нормальных генотипах ТТ, и в 3,7 раза выше (R-0,01), чем при генотипах CC (таб. 8).

При полиморфизме CYP3A4 \* 1В риск ПЭТ в аллели С в 1,3 раза (P-0,01) выше относительно нормального аллеля Т (табл. 5). Учитывая связь между этим полиморфизмом и метаболизмом лекарства, рекомендуется снизить дозу препарата людям с генотипами СТ и CC. Полученные результаты позволяют считать аллель Т ключевым фактором в замедлении метаболизма лекарств. Анализ доминантной модели показал, что риск побочных эффектов препарата в комбинациях генотипов СТ + CC по сравнению с генотипом ТТ был в 1,3 раза выше (P-0,001).

Таким образом, тербинафин имеет множество ПЭ у лиц с

генотипами CC и СТ. По сравнению с рецессивной моделью связь между генотипами ТТ/СТ и генотипами CC не выявила никакой зависимости между ПЭТ (таб. 5). Возможно, это связано с недостаточностью данных для статистического анализа в связи с редкостью генотипа CC.

Полиморфизм CYP2C9 \* 2 C430T (R144C) rs1799853. Из 172 больных трихофитией, генотипированных на полиморфизм CYP2C9 \* 2 C430T, генотип CC отмечался у 152 (88,4%), гетерозиготный тип СТ – у 18 (10,5%), генотип ТТ – у 2 (1,16%), т.е. 11,66% обследованных больных имеют генотипы СТ и ТТ, нормальный генотип CC встречается в 7,6 раз чаще. Частота встречаемости аллеля С составила 322 (93,6%), аллеля Т – 22 (6,4%). Нормальный аллель С встречается в 14,6 раз чаще, чем аллель Т (3) табл

Побочные эффекты препарата сравнивали по полиморфизму CYP2C9\*2 C430T в СТ- ТТ- и нормальном CC-генотипах. Установлено, что при СТ-генотипе частота побочных эффектов препарата в 2,8 раза выше (P-0,007), чем при CC-генотипе.

Частота встречаемости генотипов и аллелей в полиморфизмах генов CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4

полиморфизма	Частота встречаемости генотипов				Частота встречаемости аллелей С и Т	
	СС	СТ	ТТ	СТ+ТТ	С	Т
CYP2D6*10 C>T (G>A)	110 (64 %)	53 (30,8%)	9 (5,2%)	62 (36,0%)	273 (79,3%)	71 (20,6%).
CYP3A4 * 1B (rs2740574)	8 (4,6%)	130 (75,6%)	34 (19,7%)	138 (80,25%)	146 (42,4%)	198 (57,6%),
CYP2C9*2 C430T	152 (88,4%)	18 (10,5%)	2 (1,16%)	20 (11,66%)	322 (93,6%)	22 (6,4%)

Таблица 7

Взаимосвязь между ПЭТ, генотипами CYP2D6\*10 C>T (G>A) и аллелями С и Т

Генотипы аллели	Частота	тербинафин		$\chi^2$	P-value	RR	OR
		ПЭТ есть	ПЭТ нет				
Взаимосвязь между ПЭТ, генотипами CYP2D6*10 C>T (G>A)							
СС	110	22	88	-	-	-	-
СТ	53	25	28	12,8	0,0001	2,2; 1,4-3,3	3,5 1,7-7,3
ТТ	9	5	4	5,9	0,007	4,25; 1,2-14,7	4,9; 1,1-22,1
Взаимосвязь между аллелями CYP2D6*10 C>T (G>A) и ПЭТ Мультипликативная модель							
		ПЭТ есть	ПЭТнет				
С	273	47	116	-	-	-	-
Т	71	30	32	7,6	0,003	1,8; 1,2-2,7	2,3; 1,3-4,2

Примечание: ПЭТ полиморфизма CYP2D6\*10 C>T приводятся по отношению генотипов СТ и ТТ к нормальному генотипу и в отношении аллеля Т к аллелю С.

У обоих пациентов с генотипом ТТ также были побочные эффекты (P-0,01) (табл 10). По мультипликативной модели видно, что риск побочных эффектов препарата в 2,9 раза выше у людей с аллелем Т, чем с аллелем С (P-0,04) (табл 9).

В доминантной модели отношение шансов (odds ratio, OR) и относительный риск (relative risk, RR) генотипов СС+СТ по сравнению с генотипами ТТ не определялись, поскольку генотипы ТТ были идентифицированы только у 2 человек, была обнаружена статистическая корреляция (P-

0,01) (таб. 6). В рецессивной модели при генотипах СТ+ТТ ПЭТ были в 3,3 раза выше, чем при генотипе СС (P-0,0016). Таким образом, в генотипах ТТ и СТ были статистически выше, чем в генотипах СС (таб. 6). Полученные данные объясняют целесообразность коррекции дозы и режима лечения тербинафином больных с гетерозиготным СТ и мутантным ТТ-генотипами.

**Обсуждение полученных результатов.** Персонализированная медицина – новое направление, которое на

Таблица 8

Взаимосвязь ПЭТ с генотипами CYP3A4\*1B и с аллелями С и Т

Генотипы аллели	Частота	тербинафин		$\chi^2$	P-value	RR	OR
		ПЭТ есть	ПЭТ нет				
Взаимосвязь между ПЭТ, генотипами CYP2D6*10 C>T (G>A)							
СС	110	22	88	-	-	-	-
СТ	53	25	28	12,8	0,0001	2,2; 1,4-3,3	3,5 1,7-7,3
ТТ	9	5	4	5,9	0,007	4,25; 1,2-14,7	4,9; 1,1-22,1
Взаимосвязь между аллелями CYP3A4*1B. Мультипликативная модель							
Т	198	76	88	-	-	-	-
С	146	81	57	4,6	0,01	1,3; 1,0-1,7	1,6; 1,0-2,6
Взаимосвязь ПЭТ в полиморфизме CYP3A4*1B для ТС+СС/ТТ. Доминантная модель.							
ТТ	34	8	26	-	-	-	-
ТС+СС	138	81	57	13,5	0,0001	1,3; 1,1-1,6	4,6; 1,9-11,5
Взаимосвязь ПЭТ в полиморфизме CYP3A4*1B для ТТ+ТС/СС. Рецессивная модель							
ТТ/ТС	164	84	80	-	-	-	-
СС	8	5	3	0,38	0,26	0,98; 0,9-1,0	0,6; 0,1-2,8

Примечание: ПЭТ при полиморфизме CYP3A4\*1B Т>С приведены для генотипов ТС и СС по отношению к нормальному генотипу ТТ, для генотипа ТТ по отношению к генотипам СС+СТ, и для С-аллеля по отношению к нормальному аллелю Т.

основе изучения различных биомаркеров и использования методов молекулярного анализа, в частности оценки активности изоферментов P450 и полиморфизма генов, ответственных за синтез белков системы CYP450, метаболизирующих большинство ЛС), позволяет обеспечить максимальную эффективность и безопасность фармакотерапии, изменить разработку и использование профилактических и лечебных вмешательств [25,27,28,29,30,31,32,49]. Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P450 может определять индивидуальную активность того или иного изофермента и как следствие прогнозировать клиническую эффективность и риск развития нежелательных лекарственных реакций [26,34,49]. Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) – это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом ЛС [38,50]. Гепатотоксические побочные эффекты лекарственных препаратов могут возникнуть внезапно и подразделяются на гепатоцеллюлярные, холестатические, смешанные [21,38,40]. Истинная частота ЛИПП неизвестна, по некоторым данным, составляет 3,9-6 случаев на 100 тыс. пациентов [38,50], в структуре острых и хронических заболеваний печени ЛИПП составляет 0,7-20% [38,50,51].

Как правило лечение микозов, в частности, трихофитии проводится по стандартным схемам, не учитывающим популяционные, этнические, гендерные особенности метаболизма [26,33,49].

Исследованный полиморфизм CYP2D6\*10 C>T (G>A) вызывает снижение активности фермента CYP2D6, что характерно для генотипов СТ, ТТ (GA, AA), в целом у 36% пациентов. В этих случаях рекомендуется подбор индивидуальных доз тербинафина (в уменьшенной дозе, но более длительно), так как стандартная дозировка может приводить к избыточному накоплению препарата в организме и развитию побочных явлений. Учитывая, что тербинафин ингибирует фермент CYP2D6, низкая экспрессия этого фермента у лиц с генотипами СТ и ТТ, еще более снижается при назначении тербинафина. Это также следует учитывать при лекарственных взаимодействиях с препаратами-субстратами CYP2D6, метаболизм которых замедляется. Тестирование полиморфизма CYP2D6 (rs1065852) 100 C>T перед применением тербинафина предотвращает отравле-

ние лекарством и обеспечивает эффективное лечение. Полиморфизм CYP2C9 \* 2 C430T с генотипом ТТ обнаружены в 1,16%, а с гетерозиготным генотипом СТ – в 10,5%. По предварительным результатам можно заключить, что более 10% людей в Узбекистане имеют генотипы СТ и ТТ. Полиморфизм CYP2C9 \* 2 C430T замедляет метаболизм лекарств в генотипах ТТ и СТ по сравнению с генотипами СС, что повышает риск гепатотоксичности и объясняет целесообразность назначения гепатотропных средств. Целесообразно уменьшить дозу тербинафина в плане лечения больных с этим генотипом. Изучение полиморфизма CYP3A4 \* 1B T>C показало, что большинство пациентов были гетерозиготными при этом установлена тесная связь между побочными эффектами тербинафина у лиц с СТ- и СС-генотипами, а частота побочных эффектов в 1,8 раз выше у носителей аллеля С. В связи с этим лицам с генотипами СС и СТ рекомендовано уменьшить дозу антимикотика.

Таким образом, в Узбекистане более 40% пациентов с зооантропонозной трихофитией (без сопутствующей патологии печени), имеют повышенный риск развития побочных реакций и нуждаются в коррекции режима применения тербинафина. Изучение полиморфизмов генов CYP2D6 \* 10 C100T, CYP2C9 \* 2 C430T, CYP3A4 \* 1AВ T>C (A>G), кодирующих ферменты цитохрома, участвующих в метаболизме тербинафина, важно в разработке персонализированного подхода к лечению микоза. Коррекция дозирования на основе экспрессии белка CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 безопасна и эффективна. Больным с генотипами СТ и ТТ в полиморфизма CYP2C9 \* 2 C430T и CYP2D6 \* 10, а также с генотипами СТ и СС в полиморфизме CYP3A4 \* 1B рекомендуется снизить обычную суточную дозу тербинафина, но при необходимости продлить дни приема препарата.

Определение уровня экспрессии метаболических ферментов р450, а также оценка их активности и взаимодействия с ЛС сопроводительной терапии сопутствующей патологии внутренних органов и нервной системы должно стать частью плана ведения больных микозами, получающих потенциально гепатотоксические антимикотики [25,32,34,49]. При этом желателен использовать гепатотропные препараты

Гепатопротекторы часто выбираются без учета лекарственных взаимодействий и особенностей метаболизма, так как считается, что они, особенно растительные, абсолютно

**Таблица 9**

**Взаимосвязь ПЭТ с генотипами и аллелями CYP2C9\*2 C430T**

Генотипы аллели	Частота	тербинафин		χ <sup>2</sup>	P-value	RR	OR
		ПЭТ есть	ПЭТ нет				
СС	152	42	110	-	-	-	-
СТ	18	10	8	5,9	0,007	2,8; 1,2-6,7	3,2; 1,2-9,15
ТТ	2	2	0	5,6	0,01	-	-
Мультипликативная модель							
С	322	52	118	-	-	-	-
Т	20	12	8	6,9	0,04	2,9; 1,27-6,8	9,4; 1,3-9,2
Взаимосвязь ПЭТ при генотипе СС+СТ/ТТ полиморфизма CYP2C9*2 C430T. Доминантная модель.							
СС+СТ	170	52	118	-	-	-	-
ТТ	2	2	0	4,4	0,01	-	-
Взаимосвязь побочных эффектов тербинафина при генотипе СС+СТ/ТТ полиморфизма CYP2C9*2 C430T. Рецессивная модель							
СТ+ТТ	20	12	8	8,59	0,0016	3,3; 1,4-7,5	3,8; 1,5-10,6
СС	152	42	110	-	-	-	-

**Примечание:** ПЭТ полиморфизма CYP2C9\*2 C430T приводятся по генотипам СТ и ТТ к нормальному генотипу СС, для аллеля Т по отношению к аллелю С и для генотипов СТ+ТТ отношению к генотипу СС.

безопасны и могут применяться без ограничений [40]. Гепатотоксичность, вызванную фитопрепаратами, трудно диагностировать, так как пациенты не всегда сообщают об их приеме. При этом ЛИПП могут протекать как асимптомно, так и с выраженной и разнообразной клинической симптоматикой [19,21,40,44,47,48], включают веноокклюзионную болезнь, некроз 3-й зоны гепатоцита, жировую дистрофию печени, хронический гепатит, цирроз [40]. Многие китайские травы гепатотоксичны; описаны случаи острой печеночной недостаточности [40]. Необходимо учитывать взаимодействия между растительными продуктами и традиционными ЛС и влияние на активность системы цитохрома р450. Так, например, установлено, что силибинин на меняет активность СУР3А4, индуктор микросомального окисления зиксорин – угнетает, а зверобой и аминокислотный препарат таурин – активирует цитохромы р450 [10,18,32]. Рациональный выбор гепатопротектора с учетом его влияния на активность основных изоферментов р450 дает возможность существенно снизить гепатотоксичность противогрибковых азолов. Фармакологическая регуляция активности цитохрома р450 гепатопротекторами может быть использована в качестве перспективного направления профилактики нежелательных реакций [10]. Оценка факторов риска должна быть персонализирована с учетом возраста, коморбидных состояний, злоупотребления алкоголем, результатов тестирования полиморфизма генов систем биотрансформации. Носительство определенных аллелей повышают риск развития ЛПП при использовании отдельных ЛС и должны учитываться при назначении конкретных препаратов. Выбор гепатопротективной терапии должен основываться на степени

тяжести ЛИПП и особенностях фармакокинетики и фармакодинамики причинного ЛС. При назначении ЛС с высоким риском гепатотоксичности возможно превентивное назначение препаратов гепатопротективной направленности. Для профилактики ЛИПП следует минимизировать количество одновременно применяемых ЛС, контролировать функциональное состояние печени и активности аминотрансфераз. Приоритет имеют препараты с высоким профилем безопасности [21]. Критический анализ с точки зрения доказательной медицины показывает, что многие представления об эффективности и безопасности известных гепатопротекторов устарели. Доказанной в различной степени эффективностью обладают УДХК, ЭФЛ, препараты аминокислот (адеметионин, орнитина аспаргат). Препараты силимарина следует рассматривать как гепатопротекторы с предполагаемой, но недоказанной эффективностью, которые могут применяться при определенных состояниях. В связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма гидролизаты печени крупного рогатого скота в клинической практике применяются очень ограниченно [40]. Природное соединение таурин, обладающее модулирующим (индуцирующим) действием на систему СУР450 3А4 и гепатопротекторным действием, может быть использовано в качестве профилактического средства для повышения безопасности комплексной фармакотерапии трихофитии [18]. Профилактические курсы гепатопротекторов различных групп в стандартной дозировке продолжительностью 2-4 нед можно проводить параллельно с основной терапией при отсутствии выявленного лекарственного взаимодействия и установленной сопутствующей патологии.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абидова З.М., Имамов О.С., Собиркулов Ш.У., Жуманов Д.Х. Эпидемиология трихофитии в Республике Узбекистан. *Дерматовенерология и эстетическая медицина*. 2018; 2: 35-37.
2. Хисматулина З.Р., Альхашаш Субхи М.С. К вопросу о клиническом многообразии зооантропонозной трихофитии волосистой части головы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 3.
3. John A.M., Schwartz R.A., Janniger C.K. The kerion: an angry tinea capitis. *International Journal of Dermatology*, 2016: 1-16. doi.org/10.1111/ijd.13423
4. Atzori L., Pau M., Aste N., Aste N. Dermatophyte infections mimicking other skin diseases: a 154-person case survey of tinea atypica in the district of Cagliari (Italy). *Int. J. Dermatol.* 2012; 51 (4): 410-415. doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05049.x
5. Liu W. The Changing Face of Dermatophytic Infections Worldwide. *Mycopathologia*. 2017 Feb;182(1-2):77-86. doi: 10.1007/s11046-016-0082-8. Epub 2016 Oct 25. Review. PubMed PMID: 27783316.
6. Ginter-Hanselmayer G., Nenoff P., Kurrat W., et al. Tinea capitis: still an unsolved problem? Tinea in the genital area: A diagnostic and therapeutic challenge. *Hautarzt*. 2016; 67 (9): 689-99. doi.org/10.1007/s00105-016-3848-5
7. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Терапевтические возможности системной фармакотерапии дерматомикозов // *PMЖ*. 2004. Т.12. №5. С.316-320.
8. Сергеев, А.Ю. Сергеев Ю.В. Дерматофитии: новое в диагностике терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. // *Consil. Medicum. Дерматология*. 2008. №1. С. 30-35.
9. Хисматулина З.Р., Прокшина М.П., Терегулова Г.А. Применение тербинафина при зооантропонозной трихофитии. // В кн.: *Успехи медицинской микологии*. Т. 10. Под ред. Сергеева Ю.В. М.: Национальная академия микологии, 2007. С. 154-155.
10. Сизова О.С., Ших Е.В., Потеекаев Н.Н. Фармакологическая регуляция активности СУР3А4 гепатопротекторами как перспективный путь уменьшения гепатотоксичности противогрибковых препаратов при лечении онихомикозов // *Биомедицина*. 2010. 2. с.4-16.
11. Fleece D., Gaughan J.P., Aronoff S.C. Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials // *Pediatrics*.- 2004 .-vol: 114.-N: 5 .-P.- 1312-1315
12. A Case of Liver Dysfunction Requiring Hospital Admission after Taking Oral Itraconazole for the Treatment of Kerion Celsi / Ikeda E, Watanabe S, Sawada M, Ninomiya J, Dekio I, Ishizaki S, Fujibayashi M, Tanaka M, Harada T. // *Med Mycol J*. 2017;58(4):J105-J111. doi: 10.3314/mmj.16-00015. Japanese. PubMed PMID: 29187717.
13. Case report: Terbinafine-induced hepatitis and pancytopenia/ Cojeevaram G., Vongthavaravat V., Summer R., Koff R.S. // *Digestive diseases and sciences*. 2001. Vol 46. №8.p.1714-1716.
14. Hill V.A., Chow J., Cowley N, Marsden R.A. Subacute lupus erythematosus-like eruption due to terbinafine: report of three cases // *British Journal of dermatology*. 2003. Vol 148. №5. p.1056.
15. Terbinafine Resistance of Trichophyton Clinical Isolates Caused by Specific Point Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. /Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, Tanaka R, Yaguchi T, Bontems O, Salamin K, Fratti M, Monod M. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jun 27;61(7). pii: e00115-17. doi: 10.1128/AAC.00115-17. Print 2017 Jul. PubMed PMID: 28416557; PubMed Central PMCID: PMC5487658.
16. Terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis / Rogalski C., Hurlimann A., Burg G, Wuthrich B, Kempf W // *Der Hautarzt*. 2001. Vol 52. №5. p.444-448.
17. Weiss J.M., Mockenhaupt M., Schopf E., Simon J.C. Terbinafine-induced fixed drug eruption with characteristic distribution of "babon-syndrom" // *DER HAUTARZT*. 2001. том 52. №12. p.1104-1106.
18. Сизова О.С. Клинико-экспериментальное исследование возможности фармакологической регуляции активности ци-

тохрому P450 CYP3A4 у больных онихомикозами. Автореферат дисс. к.м.н., М.-2011. 112с.

19. Вялов С.С. Лекарственные поражения печени особенности гепатотоксичности в клинике кожных болезней // *Дерматология № 1-2012-прилож. consilium medicum* 34,17-22.

20. Венгеровский А.И. Фармакологические подходы к регуляции функций печени\* // *бюллетень сибирской медицины. 2002-1-25 Vengerovsky A.I. Pharmacological approaches to the regulation of liver functions \** // *Bulletin of Siberian Medicine. 2002-1-25*

21. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101-131.*

22. Ших Е.В., Махова А.А., Шумянцева В.В. Возможности использования таурина в качестве средства, предупреждающего лекарственное поражение печени // *РМЖ. 2015. №13. С. 754-758.*

23. Ших Е.В., Махова А.А., Шумянцева В.В., Демидова О.А. Фармакологическая регуляция активности цитохромов P450 CYP3A4 и P450 CYP2C9 витаминам и природными соединениями. // *Вестник НЦЭСМП, 2016.-октябрь-декабрь №4, с 42-47.*

24. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов // *РМЖ, 1 Фармакотерапия. 2014. №6. с.1-6.*

25. Смирнов В.В., Абдрашитов Р.Х., Егоренков Е.А., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Пермяков Р.А. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. // *Клиническая фармакология. 2015. 3.-32-35.*

26. Фурса О.О., Козловский В.Л. Роль цитохром P450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотиков. // *Социальная и клиническая психиатрия. 2013. т.23 №4. с 51-55.*

27. Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // *Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016-№2-4-11.*

28. Савченко А.Ю. Особенности фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств на уровне CYP 2D6 и CYP 3A4 // *Дисс. к.м.н. Москва. 2004.*

29. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. / *Грибакина О.Г., Кольванов Г.Б., Литвин А.А., Виглинская А.О., Жердев В.П.// фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. 1.21-32.*

30. Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии. // *Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 94-100. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100.*

31. Жарин В. А., Федорович С. В., Маркова А. Г.. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков // *Военная медицина. 2017. №1. с.92-96.*

32. Значение изучение системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации применения противогрибковых препаратов / *Сычев Д.А., Заева В.В., Чилова В.А., Семенов Н.С., Кукес В.Г // Биомедицина. 2010. №2. с.17-20.*

33. Sistonen J, Fuselli S, Palo JU, Chauhan N, Padh H, Sajantila A. Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. *Pharmacogenet Genomics. 2009;19:170-179.*

34. Фомин Е. В., Байчоров И. Х., Ших Е. В., Сизова Ж. М. Доклиническое исследование влияния лекарственных средств

на активность цитохрома P450 и прогнозирование субстратной принадлежности как способ прогнозирования безопасности применения комбинированной терапии.

35. Терехова ЮБ, Миронов А.Ю. Современные методы применения тербинафина при дерматофитиях // *дерматология №1-2010-приложение cnsilium mtdicum -32-37.*

36. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению препарата тербинафин-вертекс

37. Арипджанова Ш.С., Якубов А.В. Влияние некоторых гепатопротекторов и их комбинаций на содержание цитохрома р450 в тканях печени при хроническом токсическом гепатите // *Современные наукоемкие технологии. 2009. №12. С. 46-47.*

38. Топчий Н.В., Топорков А.С., Кузенкова Н.Н. Применение адемтионина в терапии хронических заболеваний печени. *Медицинский Совет. 2016;(9):124-129. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-124-129.*

39. Квач Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // 2015.

40. Гальченко О.Е., Морозова В.А., Бабаева А.Р. Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени // *Лекарственный вестник. 2015. Том 9. №2 (58) 7-17.*

41. Кирилюк А.А., Петрище Т.П. Особенности влияния биологически активных веществ лекарственных растений на фармакологическую активность лекарственных средств. // *Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики» 2017 г., № 2.*

42. Николаев С.М., Цыренжапов А.В., Самбуева З.Г. и др. Мембраностабилизирующее действие природных ксантоновых соединений // *Фитотерапия в Украине. 2001. №3 С. 26-29.*

43. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2005. Т.4, №1. С.2-20.*

44. Бойко С.А., Сущенко А.А., Пятых Е.А. Взаимодействие фитопрепаратов, содержащих экстракт зверобоя с лекарственными средствами // *Международный студенческий научный вестник. 2015. №2-1.; URL: https://eduherald.ru/ru/article/view?id=12164 (дата обращения: 02.02.2023).*

45. Махова А. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов системы цитохрома P450 3A4 витаминами и витаминоподобными веществами // *Дисс д.м.н. Москва. 2018.*

46. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А. Применение гепатопротекторов в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012;112(102):6772.*

47. Чернявский В.В., Сизенко А.К. Гепатопротекторы в реалиях доказательной медицины и клинической практики // *Здоровье Украины. 2013 Вересень, 17 (318). 52-56.*

48. Опарин А.Г., Лаврова Н.В., Благовещенская А.В. Гепатопротекторы: тактика клинического применения // *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2016, №1 75-81.*

49. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Олефир Ю.В., Раменская Г.В., Лазарева Н.Б., Смирнов В.В., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Жестовская А.С., Румянцев Н.А., Мандыч Д.В., Горошко О.А. Персонализированная медицина в клинике внутренних болезней. *Клин. мед. 2017; 95(3): 197-200. DOI http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-3-197-200*

50. Яковенко Э.П. и соавт. Лекарственно-индуцированный поражение печени. Диагностика и лечение. *Лечащий врач, 2011, 2: 2-7.*

51. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandes M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year periode. *Gastroenterol., 2005, 129(2): 512-521.*