

ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПО АЛЛЕЛЬНЫМ ВАРИАНТАМ CYP2C9*2 И CYP2C9*3 СРЕДИ БОЛЬНЫХ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ, ПРИНИМАВШИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

АБДАШИМОВ ЗАФАР БАХТИЯРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463; PhD, самостоятельный соискатель кафедры предметов терапевтического направления № 2 Ташкентского государственного стоматологического института, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Тараққийот, 103, тел. +99 (871) 230-20-73, e-mail: zafar_abdashimov@mail.com

ДАМИНОВА ЛОЛА ТУРГУНПУЛАТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2344-3544; докт. мед. наук, профессор кафедры предметов терапевтического направления № 2 Ташкентского государственного стоматологического института, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Тараққийот, 103, тел. +99 (871) 230-20-73, e-mail: lola.daminova@yandex.ru

Реферат. Введение. Наиболее значимыми в клиническом отношении полиморфными маркерами гена CYP2C9 являются аминокислотные замены CYP2C9*2. Один из видов цитохрома человека P450 – цитохром CYP2C19 играет важную роль в метаболизме некоторых препаратов, в том числе ингибиторов протонной помпы. Генетический полиморфизм CYP2C19 имеет выраженные межиндивидуальные различия. Значимость генетического полиморфизма определяют при уровне встречаемости вариантных аллелей более 1% в популяции. **Цель исследования** – совершенствование принципов фармакотерапии нестероидных противовоспалительных средств в зависимости от частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства. **Материал и методы.** Исследование включало 69 пациентов с болевым синдромом. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. **Результаты и их обсуждение.** Наши данные позволяют говорить о том, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 необходимо рассматривать в качестве фактора риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств. Можно предположить, что для снижения риска нежелательных лекарственных реакций при применении нестероидных противовоспалительных средств у этой категории пациентов необходимо их совместное назначение с ингибиторами протонного насоса. **Выводы.** Достоверно значимых различий частот аллелей CYP2C9 и CYP2C19 между группами пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов протонного насоса не выявлено. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение частот аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Ключевые слова: нежелательные лекарственные реакции, аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3, болевой синдром, НПВС.

Для ссылки: Абдашимов, З.Б. Частота аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства / З.Б. Абдашимов, Л.Т. Даминова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.6. – С.17–22. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6).17-22.

FREQUENCY OF ALLELES AND GENOTYPES ACCORDING TO ALLELIC VARIANTS OF CYP2C9*2 AND CYP2C9*3 AMONG PATIENTS WITH PAIN SYNDROME WHO TOOK ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

ABDASHIMOV ZAFAR B., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463; PhD, independent applicant of the Department of subjects of therapeutic direction № 2 of Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, Taraqiyot str., 103, tel. +99 (871) 230-20-73, e-mail: zafar_abdashimov@mail.com

DAMINOVA LOLA T., ORCID ID: 0000-0003-2344-3544; D. Med. Sci., professor of the Department of therapeutic subjects № 2 of Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, Taraqiyot str., 103, tel. +99 (871) 230-20-73, e-mail: lola.daminova@yandex.ru

Abstract. Introduction. The most clinically significant polymorphic markers of the CYP2C9 gene are the amino acid substitutions of CYP2C9*2. One of the types of human cytochrome P450 – cytochrome CYP2C19 plays an important

role in the metabolism of certain drugs, including proton pump inhibitors. The genetic polymorphism of CYP2C19 has pronounced interindividual differences. The significance of genetic polymorphism is determined when the occurrence of variant alleles is more than 1% in the population. **Aim.** The aim of the study was to improve the principles of pharmacotherapy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs depending on the frequency of alleles and genotypes according to allelic variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 in patients with pain syndrome, who took nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Material and methods.** The study included 69 patients with pain syndrome. The study of the association between the carrier of genotypes according to the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 alleles and the development of gastropathies with the use of anti-inflammatory drugs was carried out by conducting a prospective case-control study. Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Laboratory of Medical Genetics, the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. **Results and discussion.** Our data suggest that the carriage of allelic variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 should be considered as a risk factor for the development of gastropathies when using anti-inflammatory drugs. It can be assumed that in order to reduce the risk of adverse drug reactions when using anti-inflammatory drugs in this category of patients, their joint administration with proton pump inhibitors is necessary. **Conclusion.** Significantly significant differences in the frequencies of CYP2C9 and CYP2C19 alleles between groups of patients with and without complications from the gastrointestinal tract while taking anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors. Therefore, it is necessary to further study the frequencies of alleles and genotypes according to the allelic variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 among patients with pain syndrome who took anti-inflammatory drugs.

Key words: undesirable drug reactions, allelic variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3, pain syndrome, NSAIDs.

For reference: Abdashimov ZB, Daminova LT. Frequency of alleles and genotypes according to allelic variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 among patients with pain syndrome who took anti-inflammatory drugs. Bulletin of modern clinical medicine. 2022; 15 (6): 17-22. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6).17-22.

Введение. Боль является наиболее распространенным признаком многих заболеваний. По данным ВОЗ, 90% всех заболеваний связано с болью. Пациенты с хронической болью в 5 раз чаще обращаются за медицинской помощью по сравнению с остальными людьми в популяции [1, 2, 3]. Наиболее популярным определением принято считать формулировку, предложенную группой экспертов Международной ассоциации по изучению боли: «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обладают широким диапазоном фармако-терапевтической эффективности, могут индуцировать развитие тех или иных клинических проблем и в первую очередь негативно воздействовать на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно у пациентов, имеющих факторы риска развития данных осложнений [4]. Надо отметить, что гастротоксические эффекты вызывают большинство нестероидных противовоспалительных средств независимо от их структуры и способа применения [5]. По данным разных авторов, частота встречаемости НПВП-гастропатии колеблется от 15 до 40%. На 1-м месте – это язвы желудка (15–30%) и язвы двенадцатиперстной кишки (5–10%), при этом почти 50% пациентов не предъявляют жалоб на боль, что обусловлено обезболивающим эффектом нестероидных противовоспалительных средств [6–8].

В качестве серьезной нежелательной лекарственной реакции (НЛР), развитие которой мы планировали изучать в плане ассоциации с носительством аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, было выбрано желудочно-кишечное поражение (гастропатии) при применении нестероидных противовоспалительных средств, метаболизирующихся CYP2C9, а это, собственно, большинство применяе-

мых в настоящее время в Узбекистане нестероидных противовоспалительных средств [9].

Индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который способствует онтогенезу многих нежелательных лекарственных реакций, которые могут привести к летальному исходу или к инвалидизации пациентов (кровотечения, поражения печени, почек, кардиальные поражения и т.д.) [8, 9]. Знания, приобретенные при изучении этих различий, приобретают важное значение для усовершенствования фармакотерапии [10,11].

Цель исследования – совершенствование принципов фармакотерапии нестероидных противовоспалительных средств в зависимости от частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Материал и методы. В основу данного исследования были взяты пациенты с развившейся НПВС-гастропатией и, как следствие, с серьезной нежелательной лекарственной реакцией. Исследование включало 69 пациентов с болевым синдромом. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все данные, полученные в исследовании, заносились в сводные таблицы Excell. После рас-

пределения данных по группам сравнения рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки. Динамическое сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль (табл. 1).

Получены следующие результаты генотипирования по CYP2C9 11 пациентов с НПВС-индуцированными поражениями гастродуоденальной области (гастропатия+):

- генотип CYP2C9*1/*1 – 7 пациентов (63,6%);
- генотип CYP2C9*1/*2 – 1 пациент (9,1%);
- генотип CYP2C9*1/*3 – 2 пациента (18,2%);
- генотип CYP2C9*3/*3 – 1 пациент (9,1%).

При генотипировании по CYP2C9 58 пациентов с болевым синдромом, у которых терапия нестероидными противовоспалительными средствами не сопровождалась осложнениями (гастропатии–), были получены следующие результаты:

- генотип CYP2C9*1/*1 – 38 пациентов (65,5%);
- генотип CYP2C9*1/*2 – 8 пациентов (13,8%);
- генотип CYP2C9*1/*3 – 9 пациентов (15,5%);
- генотип CYP2C9*2/*2 – 2 пациента (3,4%);
- генотип CYP2C9*3/*3 – 1 пациент (1,7%).

При сравнении частот генотипов по CYP2C9 в подгруппе пациентов с гастропатиями с помощью критерия χ^2 оказалось, что генотипы CYP2C9*1/*2

и CYP2C9*3/*3 встречались чаще у пациентов с гастропатиями по сравнению с пациентами без гастропатий: 13,4% против 9,1% ($\chi^2=14,514$; $p>0,05$); 9,1% против 1,7% ($\chi^2=1,565$; $p<0,05$).

С учетом имеющихся данных о том, что носительство аллельного варианта CYP2C9*3 в наибольшей степени способствует генетически детерминированному снижению активности изофермента CYP2C9, мы проанализировали наличие ассоциации между носительством аллельного варианта CYP2C9*3 и развитием поражений гастродуоденальной области у пациентов с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства. Для этого мы разделили пациентов на группы в зависимости от носительства аллельного варианта CYP2C9*3 (табл. 2).

Как видно из табл. 2, при носительстве аллельного варианта CYP2C9*3 у 23,1% больных с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства, развиваются гастропатии, тогда как без носительства данного аллельного варианта они развиваются в 1,6 раза реже ($\chi^2=5,972$; $p<0,05$; OR=6,462).

Полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциации между носительством аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий у пациентов с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства.

Таким образом, мы выявили еще один фактор риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств – это

Таблица 1

Распределение генотипов по CYP2C9 среди пациентов с болевым синдромом с поражениями гастродуоденальной области, индуцированными применением нестероидных противовоспалительных средств

Table 1

Distribution of SUR2C9 genotypes among patients with pain syndrome with gastroduodenal lesions induced by the use of NSAIDs

Генотип	Гастропатия+		Гастропатия–		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
CYP2C9*1/*1	7	63,6	38	65,5	$\chi^2=2,1$; $p>0,05$; OR=0,25; 95% CI 1,04-3,26; df=1,000
CYP2C9*1/*2	1	9,1	8	13,4	$\chi^2=14,514$; $p>0,05$; OR=0,65; 95% CI 0,11-0,56; df=1,000
CYP2C9*1/*3	2	18,2	9	15,5	$\chi^2=0,049$; $p>0,05$; OR=1,17; 95% CI 0,091-4,76; df=1,000
CYP2C9*2/*2	0	0	2	3,4	NaN
CYP2C9*3/*3	1	9,1	1	1,7	$\chi^2=1,565$; $p<0,05$; OR=5,27; 95% CI 0,36-78,13; df=0,315

Таблица 2

Частота встречаемости гастропатий в зависимости от носительства аллельного варианта CYP2C9*3 у пациентов с болевым синдромом

Table 2

Frequency of occurrence of gastropathies depending on the carrier of the CYP2C9*3 allele variant in patients with pain syndrome

Группа	Носители CYP2C9*3 (n=13)		Без носительства CYP2C9*3 (n=56)		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Гастропатия+	3	23,1	8	14,3	$\chi^2=5,972$; $p<0,05$; OR=6,462; 95% CI 1,199-34,823
Гастропатия–	10	76,9	48	85,7	

генетический полиморфизм CYP2C9, а точнее, носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

Механизм этого феномена нам представляется следующим. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечается генетически детерминированное снижение активности фермента CYP2C9, следствием чего являются низкая интенсивность биотрансформации и высокие значения концентрации нестероидных противовоспалительных средств, метаболизирующихся в печени данным ферментом, в плазме крови. С одной стороны, это, скорее всего, приводит к блокаде циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1) и выраженному снижению синтеза гастропротективных простагландинов группы E в клетках слизистой желудка, а следовательно, к образованию эрозий и язв – язвенно-эрозивный эффект [1, 2, 3, 7], а с другой – высокие значения концентрации нестероидных противовоспалительных средств приводят за счет ЦОГ-1 в тромбоцитах к выраженному дезагрегантному эффекту. Сочетание этих двух обстоятельств может приводить к развитию гастропатий при применении НПВС у этой категории пациентов.

Схематично механизм развития желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВС метаболизирующихся CYP2C9 у больных, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, представлен на *рисунке* [1–3, 7].

Раскрытие данного механизма представляется крайне важным, так как оно позволяет выделить группу риска больных с генетической предрасположенностью к развитию этой серьезной и опасной для жизни нежелательной лекарственной реакции при применении нестероидных противовоспалитель-

ных средств. Это актуально для большого числа пациентов, поскольку в настоящее время болевой синдром остается основным показанием к применению НПВП.

В общем, боль рассматривают как одну из наиболее значимых проблем, имеющих не только медицинское значение, но и крайне неблагоприятные социально-экономические последствия. Лечение боли остается одной из наиболее актуальных и трудных задач клинической медицины на протяжении всей истории человечества. Неадекватное обезболивание часто приводит к замедлению выздоровления, увеличению финансовых затрат на лечение и ухудшению исходов болезней, снижению качества жизни, развитию кардиоваскулярных осложнений (артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца и др.).

Для уменьшения и купирования боли в клинической практике используют несколько классов лекарственных средств: «простые» анальгетики – парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства, которые объединяются термином «ненаркотические анальгетики», реже центральные анальгетики (трамадол), а также широкий спектр лекарственных препаратов, обладающих не прямой, а опосредованной анальгетической активностью [8, 9]. При этом нестероидные противовоспалительные средства – это наиболее широко используемый в клинической практике класс лекарственных средств.

Практически все синтезированные в настоящее время нестероидные противовоспалительные средства *in vitro* блокируют циклооксигеназу в составе PG-эндопероксидсинтетазного комплекса, не влияя на активность других ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты (фосфолипаза,



Схема механизма развития гастропатий, индуцированных приемом НПВС, при болевом синдроме в зависимости от носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3

Diagram of development of the mechanism of gastropathies induced by NSAIDs in pain syndrome, depending on the carrier of allelic variants CYP2C9*2 and CYP2C9*3

липоксигеназа, изомераза). Предполагается также, что подавление синтеза PG в свою очередь может приводить к многообразным вторичным фармакологическим эффектам, выявляемым у больных, пролеченных нестероидными противовоспалительными средствами, в том числе связанными с изменением функции нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, синтезом лейкотриенов и др. Кроме того, антипростагландиновая активность нестероидных противовоспалительных средств объясняет некоторые их сосудистые эффекты (снижение интенсивности индуцированного PG, отека и эритемы), анальгетическое действие и причины развития основных побочных реакций, таких как пептическая язва, нарушение функции тромбоцитов, бронхоспазм, гипертензия, нарушение клубочковой фильтрации. Однако в последние годы представления о точках приложения нестероидных противовоспалительных средств в регуляции синтеза PG существенно расширились и уточнились. Ранее считали, что ЦОГ – единственный фермент, ингибирование которого снижает синтез PG, участвующих в развитии воспаления, и «нормальных» PG, регулирующих функции желудка, почек и других органов. Но недавно были открыты две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющие разную роль в регуляции синтеза PG [10, 11]. Именно ЦОГ-2 регулирует синтез PG, индуцированный различными противовоспалительными стимулами, в то время как активность ЦОГ-1 определяет продукцию PG, принимающую участие в нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления. Предварительные результаты, полученные пока только в опытах *in vitro*, показали, что некоторые нестероидные противовоспалительные средства в равной степени ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в то время как другие в 10–30 раз сильнее подавляли циклооксигеназу-1, чем циклооксигеназу-2. Эти результаты имеют очень важное значение, так как позволяют объяснить особенности фармакологической активности нестероидных противовоспалительных средств и причины развития некоторых побочных эффектов, наиболее присущих сильным ингибиторам циклооксигеназы [12, 13].

Действительно, хорошо известно, что PGE₂ и PGI₂ оказывают протективное действие на слизистую желудка, что связывают с их способностью снижать желудочную секрецию соляной кислоты и увеличивать синтез цитопротективных веществ. Предполагается, что желудочно-кишечные осложнения нестероидных противовоспалительных средств связаны с подавлением именно циклооксигеназы-1.

Другим циклооксигеназным продуктом является тромбоксан A₂, ингибирование синтеза которого нестероидными противовоспалительными средствами нарушает агрегацию тромбоцитов и способствует кровоточивости. Кроме того, PG играют важную роль в регуляции клубочковой фильтрации, секреции ренина и поддержании водно-электролитного баланса. Очевидно, что ингибирование PG может приводить к разнообразным нарушениям функции почек, особенно у больных с сопутствующей почечной патологией.

Однако, несмотря на многообразие нежелательных лекарственных средств и механизмов, лежащих в их основе, наиболее клинически значимыми нежелательными лекарственными реакциями НПВС являются гастропатии, которые развиваются в 10–15% случаев после их длительного применения.

Следует отметить, что уже давно известны факторы риска развития этих осложнений, и нами выявлен еще один такой фактор – генетический, а именно: генетический полиморфизм CYP2C9.

Ген CYP2C9 кодирует изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), осуществляющий биотрансформацию нестероидных противовоспалительных препаратов, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (Кукес В.Г., 2004). Поэтому можно ожидать, что у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечается повышение концентрации нестероидных противовоспалительных средств в плазме крови и повышается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Исходя из проведенных ранее исследований можно сделать вывод о том, что практически все нестероидные противовоспалительные средства метаболизируются CYP2C9, а полиморфизм его гена в виде носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 может влиять на фармакокинетику этих лекарственных средств, чем и был обусловлен выбор для анализа изучаемой ассоциации случаев гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств.

Итак, наши данные позволяют говорить о том, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 необходимо рассматривать в качестве фактора риска развития гастропатий при применении НПВС. Можно предположить, что для снижения риска нежелательных лекарственных реакций при применении НПВС у этой категории пациентов необходимо их совместное назначение с ингибиторами протонного насоса.

Выводы. Достоверно значимых различий частот аллелей CYP2C9 и CYP2C19 между группами пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов протонного насоса не выявлено. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение частот аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 1 (спец. вып.). – С. 6–11. [Alekseev VV. Sovremennye predstavleniya i osnovnyye principy terapii boli [Modern ideas and basic principles of pain therapy] Russkij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. 2011; 1: 6-11. (In Russ.)].
2. Биккина Г.М., Сафуанов А.Р. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов // Молодой ученый. – 2015. – № 7 (87). – С. 269–272. [Bikkinina GM., Laufanov AR. Nezhelatel'nye lekarstvennyye reakcii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [Undesirable drug reactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. Molodoy uchenyj [Young scientist]. 2015; 7 (87): 269-272. (In Russ.)]. URL: <https://moluch.ru/archive/87/16884>
3. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. [и др.] Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С. 687–696 [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokof'ev AB, et al. Racional'noe primenenie NPVP – balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury)] Rational use of NSAIDs – balance of effectiveness and safety (literature review). Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016; 6-4: 687-696. (In Russ.)].
4. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с. [Kukes V., Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoj mediciny] Drug metabolism: scientific foundations of personalized medicine]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2008; 304. (In Russ.)].
5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. [и др.]. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике: клинические рекомендации // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С.4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yahno NN, et al. Racional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike: Klinicheskie rekomendacii]. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice: Clinical recommendations]. Sovremennaya revmatologiya [Modern rheumatology]. 2015; 1: 4-23. (In Russ.)].
6. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты // Актуальные проблемы патофизиологии. Избранные лекции / под ред. Б.Б. Мороза. – Москва: Медицина, 2001. – С.354–389. [Reshetnyak VK, Kukushkin ML. Bol': fiziologicheskie i patofiziologicheskie aspekty. Aktual'nye problemy patofiziologii. Izbrannye lekciy / pod red. B.B. Moroz]. Pain: physiological and pathophysiological aspects. Actual problems of pathophysiology. Selected lectures (Edited by B.B. Moroz)]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 2001; 354-389. (In Russ.)].
7. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С.24–32. [Tashenova AI. Transportnaya sistema glikoproteina-P i farmakokinetika lekarstvennykh sredstv] Glycoprotein-P transport system and pharmacokinetics of drugs] Biomedicina [Biomedicine]. 2010; 4: 24-32. (In Russ.)].
8. Якушева Е.Н., Черных И.В., Щулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин-Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности // Успехи физиологических наук. – 2014. – № 45 (4). – С.90–98. [Yakusheva EN, Chernyh IV, Shchul'kin AV, Popova NM. Glikoprotein-P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modulyacii funkcional'noj aktivnosti] Glycoprotein-P: structure, physiological role and molecular mechanisms of functional activity modulation] Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Successes of physiological sciences]. 2014; 45 (4): 90-98. (In Russ.)].
9. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013; 382 (9894): 769-79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
10. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. Am Fam Physician. 2013; 87 (11): 766-772.
11. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15(3): 2. DOI: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
12. Li Y.H., Wang Y.H., Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. Yi Chuan Xue Bao. 2006; 33(2): 93-104.
13. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of ace-tylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. Euro J Clin Pharmacology. 2013; 69: 1369-1373.