

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ СТРЕПТОКОККОВЫМИ АНГИНАМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КСИМЕДОНОМ

ИРИНА ЭДУАРДОВНА КРАВЧЕНКО, докт. мед. наук, доц. кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-906-320-16-86, (843)267-80-99, e-mail: kravchencoie@mail.ru
ВИЛЬДАН ХАЙРУЛЛАЕВИЧ ФАЗЫЛОВ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. (843)267-80-71, e-mail: infection@kgmu.kcn.ru
РАЙСА ГАЛИУЛЛОВНА ЗАРИПОВА, канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: raisa-zaripova@inbox.ru

Реферат. Цель — определить активность ферментных систем ацетилирования и окисления у больных стрептококковой ангиной и их фармакологическая коррекция ксимедоном. *Материал и методы.* 85 больных ангиной вызванной *S.pyogenes* (57 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 17 до 35 лет разделили на две группы: основную (43 чел.) и сравнения (42 чел.). Контрольную группу составили 110 здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет. Больные из группы сравнения получали общепринятую этиотропную терапию (преимущественно антибиотики пенициллинового ряда). В комплексную терапию больных основной группы был включен прием ксимедона по 0,5 г 3 раза в день до еды 7 дней. Для выявления фенотипа ацетилирования (ФА) использовалась методика, основанная на определении концентрации экскретируемого с мочой пациента изониазида. Для определения фенотипа окисления (ФО) использовался модифицированный антипириновый тест. Статистическая обработка полученных данных производилась путем определения критерия χ^2 , сравнения средних по t-критерию Стьюдента и показателей доли для оценки достоверности различий в сравниваемых группах. *Результаты.* Обследование здоровых лиц показало, что медленному ФО соответствует быстрый тип ацетилирования, быстрому ФО — медленный ФА. Для среднего ФО характерно равное распределение в сторону быстрого и медленного типов ацетилирования. В основной группе больных стрептококковой ангиной на фоне приема ксимедона наблюдалась индукция у лиц с медленным ФА с трансформацией в быстрый фенотип, у лиц с медленным ФО — с переходом в средний фенотип. У лиц с быстрым фенотипом ацетилирования и окисления наблюдалась менее выраженная индукция. *Выводы.* С целью регуляции метаболических процессов обосновано включение в комплексную терапию больных ангиной препарата пиримидинового ряда ксимедона с учетом фенотипов ацетилирования, окисления и формы заболевания.

Ключевые слова: ангина, стрептококк, ацетилирование, окисление, фенотип, ксимедон.

METABOLIC ENZYME SYSTEMS ACTIVITY EVALUATION IN PATIENTS WITH STREPTOCOCCAL TONSILLITIS AND WAYS OF PHARMACOLOGIC CORRECTION WITH KSIMEDON

IRINA E. KRAVCHENKO, VILDAN KH. FAZYLOV, RAYSA G. ZARIPOVA

Abstract. *Objective.* To determinate activity of acetylation and oxidation in patients with streptococcal quinsy and pharmacological correction with xymedon. *Material and methods.* 85 patients with quinsy caused by *S.pyogenes* (57 women and 28 men) 17—35 years old were divided into main group (43) and comparison group (42). The control group consisted of 110 healthy subjects aged 18—25 years. Patients from the comparison group received routine treatment (mainly penicillins), patients from main group received xymedon (0,5 g × TID before meals 7 days). Determination of the concentration of the urine isoniazid was used to identify the phenotype of acetylation (AF). To determine the phenotype of oxidation (OF) we used a modified Antipyrine test. Statistical data processing included chi-square distribution, comparison of means by Student t-test and evaluation of the proportion of the significance of differences in two groups. *Results.* A survey of healthy individuals showed that slow OF corresponds to the type of fast acetylation, rapid OF — Slow AF. For the average OF characterized by equal distribution in the direction of the fast and slow types of acetylation. In the main group, an induction was observed in patients with AF with a slow transformation into a fast phenotype; in patients with slow OF — to middle phenotype. In individuals with the fast oxidation and acetylation phenotype was observed less pronounced induction. *Conclusion.* Inclusion of xymedon in pathogenetic therapy of quinsy is useful to correct the metabolic processes, considering the acetylation, oxidation phenotypes and the forms of the disease.

Key words: quinsy, streptococcus, acetylation, oxidation, phenotype, xymedon.

Генетические особенности процессов метаболизма, а также ряд средовых факторов, такие как возраст, пол, наличие заболеваний и др., существенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику принимаемых лекарственных средств (ЛС), следовательно, оказывают влияние на фармакологический эффект при лечении, и их исследование является предпосылкой для персонализации терапии [2, 8, 14].

Наиболее распространенным путем метаболических превращений ксенобиотиков в организме человека являются окислительные процессы при участии ферментов системы цитохрома P-450 — микросомальных оксидаз. Процессы ацетилирования при участии N-ацетилтрансферазы (NAT) являются одним из путей биотрансформации ЛС, содержащих аминогруппу [8]. Процессы ацетилирования и окисления генетически детерминированы. На фенотипическом уровне активность данных процессов проявляется в виде метаболического полиморфизма по бимодальному (медленный и быстрый фенотипы ацетилирования) и тримодальному (медленный, средний и быстрый фенотипы окисления) типам распределения [11, 14, 16].

Статусы ацетилирования и окисления используют в качестве фенотипических маркеров при оценке предрасположенности человека к заболеваниям, а также для прогнозирования нежелательных побочных эффектов лекарственных средств. Патогенетические механизмы могут воздействовать на ферментные комплексы, изменяя их активность и тем самым изменяя фенотип окисления и ацетилирования, и влиять на исход заболевания [2, 11, 13, 15]. В то же время генетически детерминированные ферментные системы могут играть важную роль в патогенезе конкретного заболевания. Одним из уникальных свойств метаболических систем является способность повышать или снижать активность своих ферментов под действием соединений, в метаболизме которых они участвуют. Регуляция активности метаболических ферментов является важной составляющей частью успешной фармакотерапии [5, 8].

На сегодняшний день сохраняется устойчиво высокий уровень заболеваемости населения ангиной, обусловленной *Streptococcus pyogenes* с относительно частым развитием метатонзиллярных осложнений [1, 7]. В этом плане представляет интерес изучение процессов ацетилирования и микросомального окисления у больных различными формами стрептококковой ангины. Ранее установлено, что индуцирующим эффектом на метаболические ферментные системы обладает отечественный препарат пиримидинового ряда **ксимедон** [5, 6, 9, 10].

В связи с вышеизложенным, целью данной работы явилось определение активности ферментных систем ацетилирования и окисления у больных стрептококковой ангиной и их фармакологическая коррекция ксимедоном.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 85 больных ангиной (57 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 17 до 35 лет. Причиной заболевания у всех больных явился *S. pyogenes*. Пациенты распределялись по кратности заболевания: первичная форма — 42 чел. (49,4%) и рецидивирующая — 43 чел. (50,6%). Лакунарная ангина диагностирована у 71 (83,5%) больного, фибринозно-некротическая — у 14 (16,5%) больных. Контрольную группу составили 110 здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет.

Все пациенты были разделены на две группы: основную (43 чел.) и сравнения (42 чел.). Больные из группы сравнения получали общепринятую этиотропную терапию (преимущественно антибиотики пенициллинового ряда). В комплексную терапию больных основной группы был включен прием ксимедона по 0,5 г 3 раза в день до еды в течение 7 дней в соответствии с инструкцией, утвержденной Фармакологическим комитетом МЗ РФ (регистрационное удостоверение ЛС-000045 от 03.08.2010 г.).

Для выявления фенотипа ацетилирования (ФА) использовалась методика, основанная на определении концентрации экскретируемого с мочой пациента изониазида (гидразид изоникотиновой кислоты, ГИНК) по реакции с ванадатом аммония на спектрофотометре СФ-26 [3]. В качестве стандартного фармакогенетического маркера использовали изониазид в виде таблеток по 0,3 г. Тест-препарат изониазид вводили однократно внутрь в дозе 0,45 г. Мочу собирали каждые 2 ч в течение 6 ч. В пробах мочи определяли содержание свободного изониазида. При значении фракции дозы экскретируемого с мочой ГИНК до 7% констатировали быстрый фенотип ацетилирования, а при больших значениях — медленный фенотип.

Для определения фенотипа окисления (ФО) использовался модифицированный антипириновый тест, основанный на определении концентрации экскретируемого со слюной пациента антипирина по реакции образования нитрозосоединения [4, 9, 11]. Концентрации антипирина в слюне и плазме крови коррелируют. Больной принимал антипирин однократно 0,3 г перорально утром натощак. Слюну собирали через каждые 3 ч в течение 12 ч. Количество выведенного антипирина измеряли на спектрофотометре при длине волны 350 нм. При концентрации антипирина в слюне до 5 мкг/мл регистрировали быстрый фенотип окисления, 5—17 мкг/мл — средний фенотип и более 17 мкг/мл — медленный.

Статистическая обработка полученных результатов исследования производилась методами вариационной статистики путем определения критерия χ^2 , сравнения средних значений по t-критерию Стьюдента и показателей доли для оценки достоверности различий в сравниваемых группах.

Результаты и их обсуждение. При фенотипировании активности N-ацетилтрансферазы по разработанной методике в контрольной группе здоровых лиц (рис. 1) имело место равное соотношение быстрых и медленных ацетилаторов (по 50%).

Иная картина получена у больных ангиной: у 53 (62,4%) пациентов зарегистрирован быстрый ФА, а у 32 (37,6%) человек — медленный ФА, что свидетельствовало о преобладании быстрого фенотипа ($p < 0,05$).

Распределение пациентов по полу выявило достоверное преобладание медленного ФА в группе мужчин (67,9%; $p < 0,05$) и быстрого ФА — в группе женщин (70,2%; $p < 0,05$). У больных первичной ангиной превалировал быстрый ФА (57,1%), рецидивирующей — медленный ФА (62,7%; $p < 0,05$). У 62,3% больных лакунарной ангиной зарегистрирован быстрый фенотип ацетилирования ($p < 0,05$), у 58,3% больных фибринозно-некротической ангиной — медленный фенотип (табл. 1).

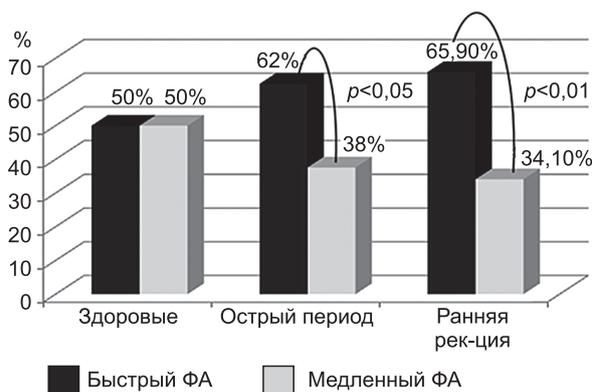


Рис. 1. Полиморфизм фенотипов ацетилирования (ФА) у здоровых добровольцев ($n=110$) и больных ангиной в динамике заболевания ($n=85$)

Примечание: уровень значимости $p < 0,05$, критерий χ^2 .

В группах больных с быстрым ФА, наблюдалось более раннее купирование ведущих клинических синдромов, чем у пациентов с медленным ФА (табл. 2).

У больных с рецидивирующим течением, фибринозно-некротической формой ангины, а также в группе мужчин, у которых чаще регистрировался медленный ФА, установлена достоверно большая длительность заболевания, чем в группах пациентов

с преобладанием быстрого ФА (больные первичной, лакунарной ангиной, женщины). Возможно, медленный метаболизм лекарственного препарата в организме сопровождается снижением его терапевтического эффекта, что проявляется увеличением длительности заболевания, сохранением *S.pyogenes* в организме и формированием рецидивирующего течения ангины. Имеются также сведения о побочном действии лекарств, главным образом, у медленных ацетиляторов [8, 12].

Исследования показали, что в группе сравнения в периоде реконвалесценции имеется тенденция к увеличению скорости ацетилирования среди больных с медленным ФА [индукция ($45 \pm 4,23$)%], но без достижения значений фармакокинетических параметров тест-препаратов, характерных для быстрых ацетиляторов (табл. 3).

В группе быстрых ацетиляторов процессы индукции составили ($39 \pm 2,61$)%. В то же время в основной группе после курса лечения ксимедоном мы не выявили индукцию в группе быстрых ацетиляторов. Наоборот, произошло ингибирование активности фермента у 35% пациентов. У медленных ацетиляторов индукция N-ацетилтрансферазы составила ($62,5 \pm 9,08$)% и к концу лечения привела к типизации многих медленных ацетиляторов в быстрые. Вероятно, в данном случае имеет место так называемая «норма-реакция», когда стимулирование и так высокоактивного процесса

Таблица 1

Распределение фенотипов ацетилирования у больных стрептококковой ангиной в зависимости от пола, кратности и формы заболевания

Показатель	Фенотип ацетилирования		Разница по группам (p) 1—2
	Быстрый, абс./%	Медленный, абс./%	
Пол:			
мужчины ($n=28$)	9 (32,1%)	19 (67,9%)	< 0,05
женщины ($n=57$)	40 (70,2%)	17 (29,8%)	< 0,05
Кратность заболевания:			
первичная ($n=42$)	24 (57,1%)	18 (42,9%)	> 0,05
рецидивирующая ($n=43$)	16 (37,2%)	27 (62,7%)	< 0,05
Форма ангины:			
лакунарная ($n=61$)	38 (62,3%)	23 (37,7%)	< 0,05
фибринозно-некротическая ($n=24$)	10 (41,7%)	14 (58,3%)	> 0,05

Примечание: уровень значимости $p < 0,05$, критерий χ^2 .

Таблица 2

Длительность (в днях) ведущих клинических синдромов у больных с различными фенотипами ацетилирования

Клинические синдромы	Быстрый фенотип	Медленный фенотип	Разница, дни	p
Интоксикация	$4,8 \pm 0,27$	$5,9 \pm 0,49$	1,1	< 0,05
Тонзиллярный	$6,26 \pm 0,28$	$7,5 \pm 0,39$	1,24	< 0,01
Регионарный лимфаденит	$5 \pm 0,21$	$6,5 \pm 0,49$	1,5	< 0,01

Таблица 3

Индукция N-ацетилтрансферазы на фоне базисной терапии и добавления к ней ксимедона

Группа больных	Тип ацетилирования	Фракция дозы ГИНК до начала лечения, % (1)	Фракция дозы ГИНК по окончании лечения, % (2)	Индукция, %
Сравнения	Быстрый	$3,63 \pm 0,39$	$4,93 \pm 0,93$	$39 \pm 2,61$
	Медленный	$11,57 \pm 0,73$	$8,15 \pm 0,94$	$45 \pm 4,23$
Основная	Быстрый	$4,25 \pm 0,28$	$5,18 \pm 0,6$	Нет
	Медленный	$10,27 \pm 0,75$	$6,59 \pm 1,01$	$62,5 \pm 9,08$

блокируется по механизму обратной связи у быстрых ацетиляторов, а в группе медленных ацетиляторов происходит активация процессов ацетилирования.

Функциональное состояние системы микросомального окисления было изучено у 39 здоровых добровольцев и 32 больных стрептококковой ангиной. При фенотипировании активности цитохромов Р-450 в группе здоровых лиц имело место следующее соотношение ФО: быстрый — 20%, средний — 44% и медленный 36%. Преобладающим являлся средний ФО (рис. 2).

При фенотипировании активности Р-450 в остром периоде заболевания у 17 (53,1%) больных ангиной регистрировался медленный ФО, у 11 (34,4%) — средний и у 4 (12,5%) человек — быстрый, что свидетельствовало о преобладании медленного фенотипа окисления ($p < 0,05$). Расхождения между соотношением ФО в группе здоровых лиц и больных статистически достоверны ($p < 0,05$, критерий χ^2). В группе больных лакунарной ангиной преобладал медленный ФО (у 50% больных), у 31,8% зарегистрирован средний и у 18,2% пациентов быстрый ФО. При фибринозно-некротической ангине отсутствовали больные с быстрым ФО и возросло число больных с медленным и средним ФО (до 60% и 40%). В группе женщин достоверно чаще регистрировался средний фенотип окисления (у 54,6% больных, $p < 0,05$), в то время как в группе мужчин — медленный ФО (у 61,9% больных, $p < 0,05$).

В периоде ранней реконвалесценции в группе сравнения (см. рис. 2) происходило уменьшение числа больных с медленным фенотипом до 37,5%, увеличение со средним ФО до 50% и сохранялось

прежнее количество пациентов с быстрым ФО (12,5%). В основной группе на фоне лечения ксимедоном наблюдалось перераспределение ФО таким образом, что их соотношение приближалось к соотношению биохимических фенотипов у здоровых людей (по 41,2% медленный и средний фенотипы и 17,6% — быстрый фенотип). Таким образом, включение ксимедона в комплексную патогенетическую терапию больных ангиной способствовало активации системы микросомального окисления и нормализации соотношений различных фенотипов окисления в группе реконвалесцентов ангины. У больных со средним ФО ведущие клинические синдромы купировались достоверно раньше, чем у больных с быстрыми и медленными ФО (табл. 4).

По данным литературы, существует взаимосвязь между системой ацетилирования и микросомального окисления [6, 14]. Обследование здоровых лиц показало, что медленному ФО соответствует быстрый тип ацетилирования, быстрому ФО — медленный ФА. Для среднего ФО характерно равное распределение в сторону быстрого и медленного типов ацетилирования. В основной группе больных стрептококковой ангиной на фоне приема ксимедона наблюдалась индукция у лиц с медленным ФА с трансформацией в быстрый фенотип, у лиц с медленным ФО — с переходом в средний фенотип. У лиц с быстрым фенотипом ацетилирования и окисления наблюдалась менее выраженная индукция.

Полученные результаты подтверждают ранее установленное индукционное действие ксимедона на метаболические системы ацетилирования и микросомального окисления. Очевидно ксимедон, влияя на

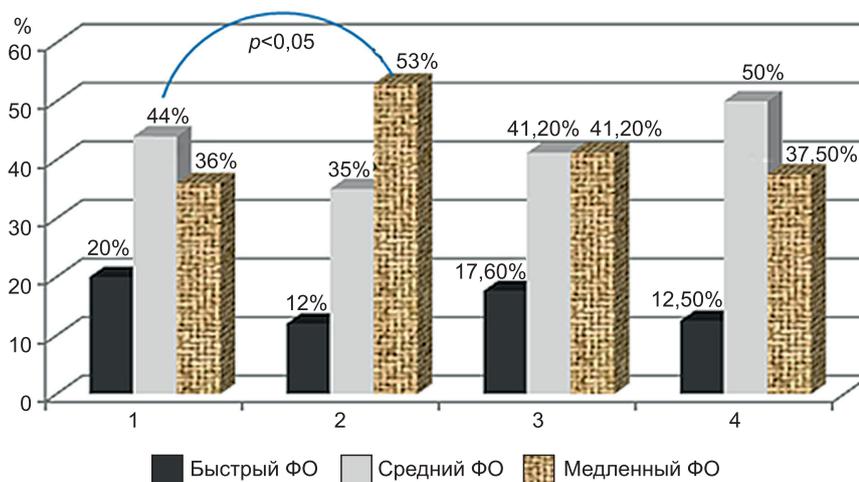


Рис. 2. Соотношение фенотипов окисления в обследуемых группах

Примечание: 1 — здоровые ($n=30$), 2 — больных ангиной в острый период ($n=32$), 3 — больные основной группы в период ранней реконвалесценции ($n=17$), 4 — больные группы сравнения в период ранней реконвалесценции ($n=15$). Уровень значимости $p < 0,05$, критерий χ^2 .

Т а б л и ц а 4

Длительность (в днях) ведущих клинических синдромов у больных с различными фенотипами окисления

Клинический синдром	Быстрый фенотип (1)	Средний фенотип (2)	Медленный фенотип (3)	p (1—2)	p (2—3)	p (1—3)
Интоксикация	4,9±0,22	4,3±0,33	5,2±0,36	>0,05	<0,05	>0,05
Тонзиллярный синдром	6,5±0,22	6,1±0,23	6,8±0,24	>0,05	<0,05	>0,05
Регионарный лимфаденит	6,4±0,24	5,4±0,22	6,2±0,26	<0,01	<0,05	>0,05

активность ферментных систем биотрансформации, оказывал положительный эффект и на клиническое течение, что проявлялось достоверным сокращением длительности ведущих синдромов заболевания в основной группе в среднем на 1,5—2 дня ($p < 0,05$) и более ранним выздоровлением пациентов.

Выводы. С целью персонализации лечения рекомендуется определение фенотипов окисления и ацетилирования у больных с тяжелым и рецидивирующим течением стрептококковой ангины и проведение корректирующей терапии ксимедоном при медленных фенотипах ацетилирования и окисления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико, Н.И. Инфекции, вызываемые *Streptococcus pyogenes* / Н.И. Брико, В.И. Покровский // Стрептококки и стрептококкозы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С.61—295.
2. Вартамян, Ф.Е. Взаимосвязь генетических и средовых факторов с фармакотерапией / Ф.Е. Вартамян // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 15(2). — С.86—88.
3. Гармонов, С.Ю. Аналитические методы исследования генетического полиморфизма организма человека / С.Ю. Гармонов, М.И. Евгеньев, И.Е. Зыкова // Вопросы биологической и фармацевтической химии. — 2004. — № 1. — С.3—20.
4. Гармонов, С.Ю. Фармакокинетические подходы к оценке активности микросомальных оксидаз печени организма человека / С.Ю. Гармонов, Н.С. Шитова, А.В. Яковлева [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. — 2006. — № 5. — С.41—51.
5. Жарехина, А.В. Биофармацевтический анализ метаболических систем ацетилирования, окисления и регуляция их ферментативной активности ксимедоном: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Жарехина. — Казань, 2008. — 21 с.
6. Киселева, Т.А. Метаболические ферментные системы у больных сахарным диабетом II типа и их фармакологическая коррекция ксимедоном: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Киселева. — Казань, 2007. — 19 с.
7. Кравченко, И.Э. Клинико-иммунологический статус при ангине и его коррекция препаратом ксимедоном / И.Э. Кравченко, В.Х. Фазылов, О.Д. Зинкевич [и др.] // Казанский медицинский журнал — 2004. — № 3. — С.168—174.
8. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. — 304 с.
9. Погорельцев, В.И. Ксимедон в качестве индуктора активности микросомальных оксидаз печени человека / В.И. Погорельцев, С.Ю. Гармонов, В.С. Резник [и др.] // Положительное решение на выдачу патента. — Заявка 2006135296/15. Приоритет 5.10.2006. МПК⁸ А61К31/505, С 12N9/00. — 8 с.
10. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. — М.: Медицина, 2001.
11. Холодов, Л.Е. Клиническая фармакокинетика / Л.Е. Холодов, В.П. Яковлев. — М.: Медицина, 1885. — 464 с.
12. Hein, D.W. Rodent models of the human acetylation polymorphism: Comparisons of recombinant acetyltransferases / D.W. Hein, M.A. Doll, A.J. Fretland [et al.] // Mutation Research. — 1997. — Vol. 376. — P.101—106.
13. Khalili, H. Is there any difference between acetylator phenotypes in tuberculosis patients and healthy subjects? / H. Khalili, S. Dashti-Khavidaki, M. Amini, R. Mahjub, M. Hajjabdolbaghi // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 66, № 3. — P.261—267.
14. Licinio, L. Pharmacogenetics. The Search for Individualized Therapies / L. Licinio, M.L. Wong. — Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002. — 301 p.
15. Nebert, D.W. Ethnic and genetic differences in metabolism genes and risk of toxicity and cancer / D.W. Nebert, A.L. Roe // Sci. Total. Environ. — 2001. — Vol. 274. — № 4. — P.93—102.
16. Nelson, D.R. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature / D.R. Nelson [et al.] // DNA and Cell Biol. — 1993. — Vol. 12, № 1. — P.1—51.

REFERENCES

1. Briko, N.I. Infekcii, vyzyvayemye *Streptococcus pyogenes* / N.I. Briko, V.I. Pokrovskii // Streptokokki i streptokokkozy. — M.: GEOTAR-Media, 2006. — S.61—295.
2. Vartanyan, F.E. Vzaïmosvyaz' geneticheskikh i sredovykh faktorov s farmakoterapiï / F.E. Vartanyan // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. — 2006. — № 15(2). — S.86—88.
3. Garmonov, S.Yu. Analiticheskie metody issledovaniya geneticheskogo polimorfizma organizma cheloveka / S.Yu. Garmonov, M.I. Evgen'ev, I.E. Zykova // Voprosy biologicheskoi i farmacevticheskoi himii. — 2004. — № 1. — S.3—20.
4. Garmonov, S.Yu. Farmakokineticheskie podhody k oцenke aktivnosti mikrosomal'nykh oksidaz pecheni organizma cheloveka / S.Yu. Garmonov, N.S. Shitova, A.V. Yakovleva [i dr.] // Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta. — 2006. — № 5. — S.41—51.
5. Zharehina, A.V. Biofarmaceuticheskii analiz metabolicheskikh sistem acetilirovaniya, oksleniya i regulyaciya ih fermentativnoi aktivnosti ksimedonom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / A.V. Zharehina. — Kazan', 2008. — 21 s.
6. Kiseleva, T.A. Metabolicheskie fermentnye sistemy u bol'nykh saharnym diabetom II tipa i ih farmakologicheskaya korrekciya ksimedonom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / T.A. Kiseleva. — Kazan', 2007. — 19 s.
7. Kravchenko, I.E. Kliniko-immunologicheskii status pri angine i ego korrekciya preparatom ksimedonom / I.E. Kravchenko, V.H. Fazylov, O.D. Zinkevich [i dr.] // Kazanskii medicinskii zhurnal — 2004. — № 3. — S.168—174.
8. Kukes, V.G. Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnye osnovy personalizirovannoi mediciny / V.G. Kukes, S.V. Grachev, D.A. Sychev, G.V. Ramenskaya. — M.: GEOTAR-Media, 2008. — 304 s.
9. Pogorel'cev, V.I. Ksimedon v kachestve induktora aktivnosti mikrosomal'nykh oksidaz pecheni cheloveka / V.I. Pogorel'cev, S.YU. Garmonov, V.S. Reznik [i dr.] // Polozhitel'noe reshenie na vydachu patenta. — Zayavka 2006135296/15. Prioritet 5.10.2006. MPK⁸ A61K31/505, S 12N9/00. — 8 s.
10. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Enciklopediya lekarstv. — M.: Medicina, 2001.
11. Holodov, L.E. Klinicheskaya farmakokinetika / L.E. Holodov, V.P. Yakovlev. — M.: Medicina, 1885. — 464 s.
12. Hein, D.W. Rodent models of the human acetylation polymorphism: Comparisons of recombinant acetyltransferases / D.W. Hein, M.A. Doll, A.J. Fretland [et al.] // Mutation Research. — 1997. — Vol. 376. — P.101—106.
13. Khalili, H. Is there any difference between acetylator phenotypes in tuberculosis patients and healthy subjects? / H. Khalili, S. Dashti-Khavidaki, M. Amini, R. Mahjub, M. Hajjabdolbaghi // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 66, № 3. — P.261—267.
14. Licinio, L. Pharmacogenetics. The Search for Individualized Therapies / L. Licinio, M.L. Wong. — Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002. — 301 p.
15. Nebert, D.W. Ethnic and genetic differences in metabolism genes and risk of toxicity and cancer / D.W. Nebert, A.L. Roe // Sci. Total. Environ. — 2001. — Vol. 274. — № 4. — P.93—102.
16. Nelson, D.R. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature / D.R. Nelson [et al.] // DNA and Cell Biol. — 1993. — Vol. 12, № 1. — P.1—51.