

# Изоформа CYP1A2, как составная часть суперсемейства цитохрома P450

Новицкая Я.Г., Жердев В.П., Виглинская А.О., Литвин А.А.  
ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАН, г. Москва

**Резюме.** Описана роль цитохрома P450 и его изоформы CYP1A2 в метаболизме кофеина. Представлены данные о фармакокинетике кофеина у человека и лабораторных животных. Даны примеры межлекарственного взаимодействия субстратного маркера CYP1A2-кофеина с различными лекарственными веществами.

**Ключевые слова:** цитохром P450, кофеин, метаболизм, фармакокинетика, межлекарственное взаимодействие.

## Isoform CYP1A2, as a part of the cytochrome P450 superfamily

Novickaya Y.G., Zherdev V.P., Viglinskaya A.O., Litvin A.A.

FGBI «Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov» RAS, Moscow

**Summary.** The role of cytochrome P450 isoforms CYP1A2 and in the metabolism of caffeine is described. Caffeine pharmacokinetics data in humans and laboratory animals are presented. Examples of drug-drug interactions of substrate marker caffeine with different drugs are given.

**Keywords:** cytochrome P450, caffeine, metabolism, pharmacokinetics, drug-drug interaction

### Автор, ответственный за переписку:

Жердев Владимир Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель наук РФ, зав. лабораторией фармакокинетики ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАН, г. Москва; адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: +7(495) 601-21-57 (сл.); моб. +7(916)734-87-63; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

## Введение

В реакциях биотрансформации I фазы ключевую роль играет цитохром P450.

Цитохром P450 — суперсемейство ферментов, осуществляющих биотрансформацию не только лекарственных средств (ЛС) и других ксенобиотиков, но также эндогенных веществ, участвующих в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A<sub>2</sub>, простаглицина I<sub>2</sub>) [30, 46]. Впервые цитохром P450 из микросом печени крысы выделили *Klingenberg M.* и *Garfincell D.* в 1958 г. [56].

Как показали филогенетические исследования, цитохромы P450 появились в живых организмах около 3,5 миллиардов лет назад. Цитохром является гемопротеином — в восстановленной форме он связывает углерода монооксид [77, 83, 104].

У цитохрома P450 имеется множество изоформ — изоферментов, которых выделено уже более тысячи. Они играют важную роль в окислении многочисленных эндогенных и экзогенных соединений [57].

По классификации *Nebert D.W.*, изоферменты цитохрома P450 принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, на подсемейства. Изоферменты цитохрома P450 с идентичностью аминокислотного состава более 40% объединены в семейства, которых выделено 36, 12 из них обнаружены у млекопитающих [76, 85]. Изоферменты цитохрома

P450 с идентичностью аминокислотного состава более 55% объединены в подсемейства, которых выделено 39. Семейства цитохромов P450 принято обозначать римскими цифрами, подсемейства — римскими цифрами и латинской буквой. Отдельные изоферменты обозначаются следующим образом: сначала арабская цифра, обозначающая семейство, далее латинская буква, обозначающая подсемейство, в конце указывается арабская цифра, соответствующая изоферменту.

Представители различных семейств и подсемейств цитохрома P450 отличаются субстратной специфичностью и регуляторами активности (ингибиторами и индукторами). Члены отдельных семейств, подсемейств, а также отдельные изоферменты могут иметь перекрёстную субстратную специфичность, а также перекрёстные ингибиторы и индукторы.

Отличительной особенностью изоферментов семейства CYP1 является способность индуцироваться под действием полиароматических углеродов, в том числе, диоксина и 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина. В организме человека семейство CYP1 представлено двумя подсемействами: IA и IB.

CYP1A2 — белок, состоящий из 515 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 58 кД. Ген CYP1A2 находится в 15 хромосоме. CYP1A2 отсутствует в микросомах фетальной печени и печени новорождённых, однако его находят к 1-3 месяцам жизни, причём к первому году его количество составляет 50% от количества CYP1A2 взрослого [7].

CYP1A2 содержится в основном в печени и отсутствует или слабо выражен во внепечёночных тканях человека [93], крыс и мышей [35].

В печени человека на CYP1A2 приходится 13% общего количества изоформ цитохрома P450 [55, 93] и данная изоформа участвует в метаболизме около 4% ЛС [105].

В метаболизме кофеина изофермент CYP1A2, главным образом, участвует в 3-N-деметилировании кофеина до параксантина (1,7-диметилксантин) [31].

### 1.1. Метаболизм субстратного маркера CYP1A2 — кофеина (человек и модельные животные). Сходства и отличия

#### Метаболизм кофеина у человека

Более 90% кофеина метаболизируется изоформой CYP1A2. Большая межиндивидуальная вариабельность активности CYP1A2 влияет на концентрацию субстрата, например, кофеина [66] и эти вариации можно объяснить такими факторами, как пол, раса, генетический полиморфизм и воздействие индукторов [84].

Молярные отношения метаболитов кофеина, используемые в качестве показателя активности CYP1A2 в популяциях, распределяются в соответствии с би- или тримодальным распределением, а также предположительно являются нормальным и однородным/одномодальным распределением [66]. Два разных направления метаболизма (N-деметилирование и C8-гидроксилирование) кофеина катализируются одной изоформой CYP1A2 [34].

CYP1A2 отвечает за 3-N-деметилирование, 1-N-деметилирование и 7-N-деметилирование и фактически может катализировать все реакции связанные с кофеином и его метаболитами. CYP1A2 метаболизирует кофеин до параксантина в среднем на 81,5%, до теобромина на 10,8% и до теофиллина на 5,4%, в то время как CYP2E1 оказывает большое влияние на образование теофиллина и теобромина [54].

Исходя из значений площади под фармакокинетической кривой (AUC) кофеина и каждого из диметилксантинов в плазме крови, Mean±SD степени превращения кофеина в параксантин, теобромин и теофиллин составила 79,6±21,0, 10,8±2,4 и 3,7±1,3%, соответственно [71]. В другом исследовании показано, что среди диметилксантинов в плазме крови параксантин составляет 63,0±13,0%, теобромин — 27,0±15,0% и теофиллин — 10,0±2,6% [87].

Анализ метаболитов в моче человека указывает на то, что в основном образуется параксантин (72%), теобромин (20%) и теофиллин (8%) [11].

Многочисленные исследования метаболизма кофеина на микросомах печени показали, что 3-N-деметилирование до параксантина у человека (основной путь окисления) специфично катализируется CYP1A2. В тоже время предполагается, что другие пути окисления кофеина могут быть опосредованы, по крайней мере, частично, изоформами P450, отличными от CYP1A2. В

экспериментах на микросомах печени с использованием CYP1A-специфических ингибиторов или индукторов, показано, что CYP1A2 человека играет ключевую роль в биотрансформации кофеина, особенно в катализе реакции N-деметилирования [20, 21, 31, 53].

Таким образом, результаты исследований биотрансформации кофеина у человека *in vivo* и *in vitro* показали, что интенсивность его деметилирования уменьшается в ряду: 3-N-деметилирование > 1-N-деметилирование > 7-N-деметилирование. В тоже время необходимо отметить, что количество параксантина, теобромина и теофиллина, регистрируемое в исследованиях *in vivo* и *in vitro* отличается по абсолютным величинам.

Филимоновой А.А., Зиганшиной Л.Е., Чичириковым А.А. описано определение активности изоферментов CYP1A2, 2E1, 3A4 системы цитохрома P450 с использованием ВЭЖХ по содержанию кофеина и его метаболитов в слюне и плазме крови. Период полувыведения кофеина у добровольцев варьировал от 3 до 14 ч, кажущийся клиренс имел значения от 1,17 до 20,50 л/ч. Процентное соотношение параксантина, теобромина и теофиллина составило 57±15, 11±3 и 32±15%, соответственно. Процентное содержание 1,3,7-триметилмочевой кислоты составило 4,0±4,8% от общего числа метаболитов. Величины относительной биодоступности кофеина варьировали от 0,13 до 0,91. Было сделано заключение, что оценка метаболизма кофеина является надёжным тестом для определения функционального состояния печени и активности изоферментов системы цитохрома P450 CYP1A2, 2E1, 3A4 [9].

Krul C., Hageman G. методом ВЭЖХ проанализировали содержание кофеина (1,3,7-триметилксантин (137K)) и его пяти метаболитов в моче: параксантин или 1,7-диметилксантин (17K), 1,7-диметилурациловая кислота (17У), 1-метилксантин (1К), 1-метилурациловая кислота (1У) и 5-ацетиламино-6-формалино-3-метилурацил (АФМУ). Применялась стандартизованная процедура для перорального приёма и отбора мочи. Активность изоформы CYP1A2 рассчитывали по МО (АФМУ+1К+1У)/17У. При использовании данной процедуры, метаболические отношения были определены для четырёх групп людей: здоровые, некурящие женщины, принимающие оральные контрацептивы, (5) и не принимающие контрацептивы (5), здоровые некурящие мужчины (9) и дети (7). Результаты данного исследования сопоставимы с литературными данными для людей с похожими характеристиками. Значимое повышение МО обнаружено у мужчин (Mean±SD составляет 4,87±0,47) по сравнению с женщинами (Mean±SD 3,62±0,91); p=0.005, Mann-Whitney). Для остальных групп испытуемых статистически значимых отличий в активности фермента выявлено не было [65].

В работе *Begas E. и соавт.* на 44 добровольцах (21 мужчина, 23 женщины) оценивали активность CYP1A2, CYP2A6, ксантиноксидазы (ХО) и N-ацетил-трансферазы-2 (NAT-2). Пробы образцов мочи были проанализированы через 6 ч после приёма 200 мг

кофеина (в течение 30 ч соблюдалась метилксантиновая диета). Основные метаболиты кофеина в моче — это 1У, АФМУ, 1К, 17У и 17К. Активность CYP1A2, CYP2A6, XO и NAT-2 оценивали по метаболическим отношениям (АФМУ+1У+1К)/17У, 17У/17К, 1У/(1+1У) и АФМУ/(АФМУ+1У+1К), соответственно. Курение повлияло только на CYP1A2, а гендерная принадлежность не оказывала никакого влияния на активность фермента [19].

*Dobrinas M. и соавт.* описали высокую вариабельность активности изоформы CYP1A2 и влияние на неё курения. Активность CYP1A2 определяли соотношением параксантин/кофеин у 184 курильщиков, 113 из которых воздерживались от курения в течение 4 недель. Участников исследования генотипировали на 22 полиморфизма в 12 генах. Установлено, значительное влияние курения на индуцибельность ряда полиморфизмов изофермента CYP1A2. В то же время у других курильщиков табачный дым не вызывал увеличения интенсивности биотрансформации кофеина, то есть индукцию CYP1A2. Это связано с тем, что в условиях генетически детерминированного снижения активности CYP1A2, табачный дым не способен индуцировать этот изофермент [43].

#### Метаболизм кофеина у крыс и других животных

Содержание изофермента CYP1A2 в микросомах печени обезьян и собак, не получавших лечение индуцирующими данную изоформу препаратами, значительно ниже чем у человека [51, 88]. У обезьян одного рода, но разных видов ферменты семейства CYP1A могут отличаться по ряду свойств. Содержание изофермента CYP1A2 в гепатоцитах печени макаки-крабоеда намного ниже, чем у макаки-резуса. В то же время наибольшей гомологией к человеку по аминокислотному составу изоферментов цитохрома P450 обладают приматы. При этом показано довольно сильное сходство последовательности аминокислот с CYP1A2 человека (95%), но использование обезьян в качестве экспериментальных моделей обходится дорого, поэтому большинство исследований проводится на крысах и кроликах [4, 46, 92].

Изучение изоферментов цитохрома P450 в эксперименте на животных имеет не только научное значение, но также может быть использовано в экспертизе новых ЛС, например, в качестве доклинического исследования взаимодействия ЛС на уровне биотрансформации [79].

В течение многих лет на крысах изучается роль цитохрома P450 в метаболизме кофеина. Исследования проводятся с использованием высоких концентраций субстрата, преимущественно неспецифических индукторов или ингибиторов P450 [38, 39], часто без включения всех изоформ P450 [50, 78] или всех метаболических реакций кофеина [39].

На группе мышей с недостаточной экспрессией CYP1A2 (далее — CYP1A2<sup>-/-</sup>) проведено исследование роли CYP1A2 в фармакокинетике и метаболизме

кофеина. Период полувыведения кофеина из крови был в семь раз больше у животных CYP1A2<sup>-/-</sup>, чем у мышей дикого типа. В то же время клиренс был в восемь раз ниже. Между изучаемыми группами мышей не обнаружено статистически достоверно отличающихся параметров, влияющих на фармакокинетику, таких как креатинин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза и билирубин, или альбумин. Активность других изоформ цитохрома P450 (CYP2A, 2B, 2C, 2E1, и 3A) у этих двух групп мышей также не отличалась. 3-N-деметилированные метаболиты кофеина, характерные для CYP1A2, (особенно 1-метилксантин, и 1-метилурат) были также обнаружены в моче CYP1A2<sup>-/-</sup> животных, и у 40% мышей дикого типа. Эти данные показывают, что кофеин у мышей дикого типа метаболизируется, прежде всего, CYP1A2 [31].

Исследования на крысах показали, что кофеин выступает в качестве индуктора CYP1A2. Можно предположить, что индукция CYP1A2 кофеином может частично влиять на привыкание к кофеину [3]. Однако остаётся неизвестным, является ли кофеин индуктором данной изоформы у человека. Результаты исследований на клетках HepG2 показали, что кофеин не является активатором рецепторов ароматических углеводов, основного фактора транскрипции, участвующего в регуляции CYP1A2. Кроме того, CYP1A2 не индуцирует экспрессию в первичных гепатоцитах человека в концентрациях, достигаемых при обычном приёме кофе. С другой стороны, 9-кратное увеличение экспрессии CYP1A2 кофеином наблюдалось в гепатоцитах крыс. Эти результаты предполагают, что обычный приём кофе не вызывает индукцию CYP1A2 у человека, и, скорее всего, способствует развитию привыкания к кофеину у людей [100].

Одним из главных различий между человеком и крысой, как видами, заключается в общей экскреции кофеина и метаболитов (без учёта деметилированных метаболитов), которые составляют до 5 и 42% от введённой дозы, соответственно [12, 13].

В тканях печени крысы обнаружены только первичные метаболиты, при этом 1-N-деметилирование является основным путём метаболизма, образуя теобромин, содержание которого составляет 51% от обнаруженных диметилксантинов, и 1,3,7-DAU является важным метаболитом, соответствующим 9,7% от общего содержания метаболитов кофеина [23].

В то же время в исследованиях *in vitro* (на микросомах печени) было установлено, что C-8-гидроксилирование — доминирующий метаболический путь у крыс [10, 12]. Показано, что C-8-гидроксилирование кофеина является основной метаболической реакцией в микросомах печени крыс и печёночных долях (около 70%) по сравнению с 1-N- и 7-N-деметилированием (8-9%) и 3-N-деметилированием (около 13%), при концентрации субстрата 100 мкМ [63].

В опытах *in vitro* показано, что основные различия в метаболизме кофеина у крыс и человека заключаются

в выраженности 3-N-деметилирования и 8-гидроксилирования, а также в количественном и качественном влиянии изоформы P450 на некоторые пути окисления. В то время как у человека 3-N-деметилирование количественно является основным путём окисления, C-8-гидроксилирование — доминирующий метаболический путь у крыс. Обе эти основные реакции у двух видов специфично катализируются CYP1A2. CYP1A2 вносит значительный вклад в образование некоторых вторичных метаболитов кофеина [31, 63].

Таким образом, вклад CYP1A2 в метаболизм кофеина наиболее высок при 3-N-деметилировании у человека и C-8-гидроксилировании у крыс по сравнению с другими изоформами P450. По вышеуказанным причинам, кофеин можно применить в качестве маркера для оценки активности CYP1A2 как в микросомах печени человека, так и в микросомах печени крыс с использованием разных реакций: 3-N-деметилирования у человека и C-8-гидроксилирования у крыс [63, 64, 80].

В опытах *in vitro* показано, что кофеин окисляется по нескольким положениям своей химической структуры: помимо 3-N-деметилирования до параксантина, он проходит 1-N-деметилирование, 7N-деметилирование, и C-8-гидроксилирование (до теобромина, теофиллина, и 1,3,7-триметилмочевой кислоты, соответ-

ственно) (рис. 1). При этом C-8-гидроксилирование кофеина является основной метаболической реакцией в микросомах печени крыс (около 70%). Напротив, 3-N-деметилирование являлось главным окислительным путём кофеина в микросомах печени человека (85%) по сравнению с 1-N-деметилированием (75%) и 7-N-деметилированием (38,7%) и C-8-гидроксилированием (28,7%), при измерении концентрации субстрата 100 мкМ [21].

Необходимо отметить, что подавляющее большинство исследований по изучению биотрансформации кофеина было проведено *in vitro* на микросомах клеток печени человека и крыс [64, 98]. В этих исследованиях показано, что основное направление биотрансформации кофеина у человека — 3-N-деметилирование с образованием основного метаболита параксантина, у крыс — C-8-гидроксилирование с образованием основного метаболита 1,3,7-триметилмочевой кислоты.

Однако в исследованиях на целостном организме крыс получен целый ряд данных, противоречащих полученным данным в опытах *in vitro*. Так, в частности, установлено, что в моче крыс основной метаболит — параксантин [83]. В плазме крови и мозге крыс наряду с неизменённым кофеином обнаружены его деметилированные метаболиты. В то же время 1,3,7-триметилмочевая кислота не определялась [102].

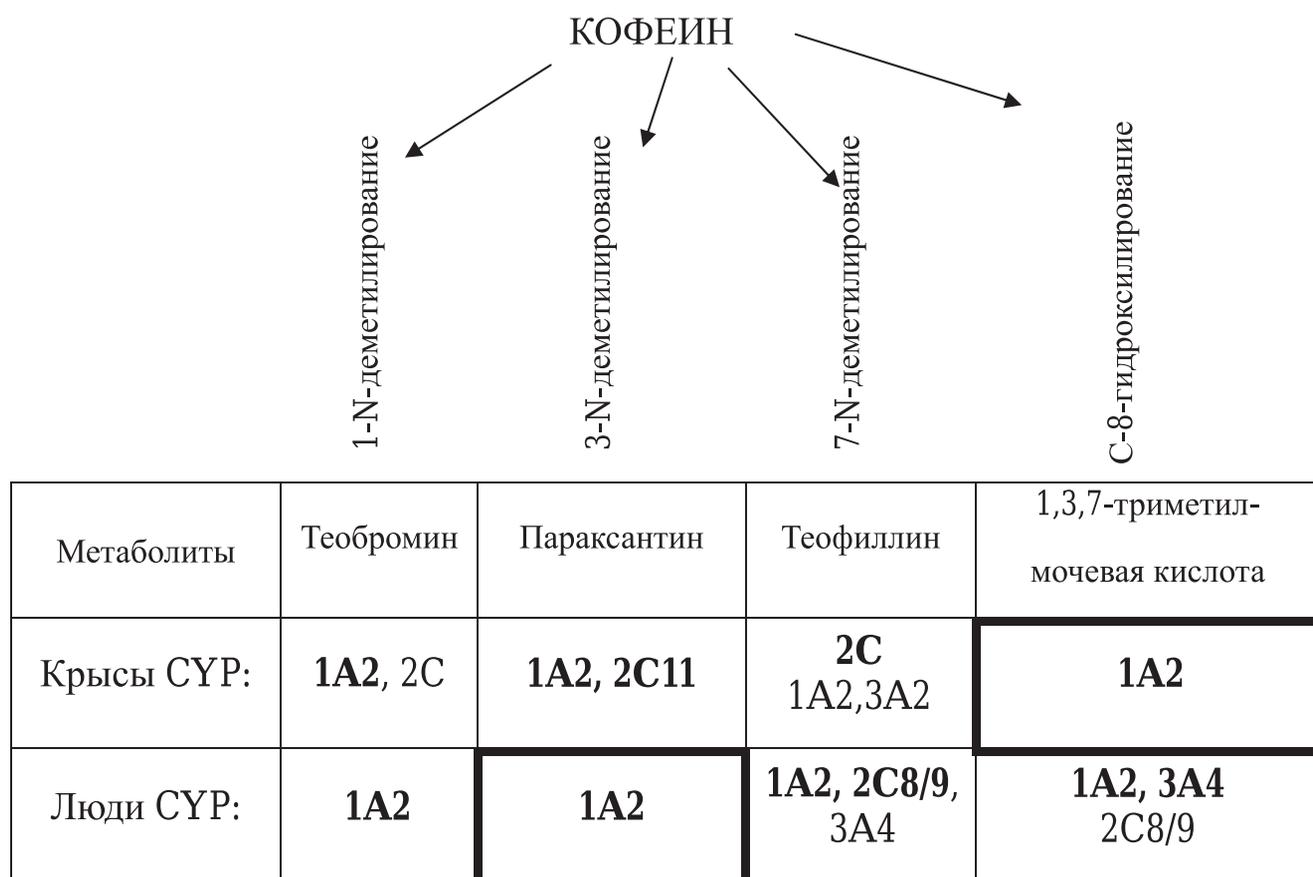


Рис. 1. Вклад изоформ цитохрома P450 в метаболизм кофеина в микросомах печени крыс и человека *in vitro* [105]. Выделенные рамки демонстрируют основные метаболические пути кофеина у двух видов. Основные изоформы P450 выделены жирным шрифтом

Известно, что у людей CYP1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 2D6 и 3A4 и у крыс CYP1A1, 1A2, 2C13, 2C11, 2D1 и 3A1(23) белки гомологичны на 78%, 70%, 68%, 77%, 71% и 73% соответственно [68, 72].

Исследования на животных могут быть полезны, так как в случае получения положительного результата, появляются новые модели для исследования.

## 1.2. Фармакокинетика субстратного маркера CYP1A2-кофеина и его метаболитов (человек и модельные животные). Сходства и отличия

Главными источниками кофеина, по крайней мере, у взрослых людей, являются кофе и чай. В разных количествах кофеин встречается в какао, безалкогольных напитках типа кока-колы, матэ и в различных рецептурных и безрецептурных ЛС. На основе данных о балансе питательных веществ, ежедневное потребление кофеина на душу населения в Европе и Северной Америке составляет более чем 200 мг/сутки [57].

Несмотря на широкое использование, немного известно о том, как влияет генетика на потребление, быструю реакцию или долгосрочные эффекты кофеина. Традиционно кофеин рассматривается как безопасный препарат, и при пероральном приёме он быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ [6, 32, 98].

Благодаря высокой липофильности кофеин всасывается из ЖКТ на 99%, и достигает пика концентрации в сыворотке крови через 30-60 мин. Быстро распределяется по всему организму после приёма внутрь и проникает через гематоэнцефалический барьер путём диффузии, а также за счёт поглотительной транспортной системы. Константа степени ионизации (рКа) кофеина равна 14, коэффициент распределения в липидах (log P) 0,85. Как следствие, молекула существует преимущественно как слабое основание в среде желудочного сока (рН = 2-3) [89]. Умеренно липофильный характер кофеина позволяет ему проходить через все биологические мембраны [23, 24].

В целом скорость всасывания и биодоступность кофеина у людей, собак, кроликов, крыс и мышей подобны [101]. У животных и человека всасывание кофеина из ЖКТ в системный кровоток происходит быстро и полно [14]. Чтобы оценить межвидовую фармакокинетику кофеина, теобромина, теофиллина и параксантина (всасывание, биодоступность, экскрецию) в общем сходных у человека, собак, кроликов, крыс и мышей следует учитывать межвидовые различия в путях метаболизма и ферментах, вовлечённых в этот процесс [101].

Кофеин, принимаемый человеком и вводимый животным, распределяется во всех жидкостях организма и проникает через все биологические барьеры. Кофеин и его деметилированные метаболиты не аккумулируются в органах и тканях и в значительной степени метаболизируются печенью, в результате чего в моче человека регистрируется менее 2% неизменённого кофеина от введённой дозы [47].

Фармакокинетика кофеина в плазме крови и спинномозговой жидкости сходна [100].

Можно наблюдать дозозависимую и дозозависимую фармакокинетику кофеина и других метилксантинов. Объясняется этот феномен насыщением метаболических путей и ослаблением элиминации из-за низкой активности ферментов и заболеваниями печени. Эти эффекты дозозависимой кинетики, отмеченной у животных, можно объяснить насыщением метаболической трансформации кофеина [12, 25]. Линейную или нелинейную фармакокинетику кофеина можно наблюдать в зависимости от способа и скорости введения [67]. Системный клиренс общего кофеина равнялся  $3,83 \pm 1,94$  и  $1,14 \pm 0,80$  мл/мин/кг и несвязанного кофеина —  $5,09 \pm 2,60$  и  $1,41 \pm 0,71$  мл/мин/кг, у взрослых кроликов и крольчат, соответственно [75].

Ожирение, физическая нагрузка, заболевания, курение и взаимодействие с другими ЛС влияют на элиминацию кофеина и метилксантинов благодаря индукции или ингибированию CYP1A2. Хроническое потребление или запрет на приём кофеина человеком не сильно влияет на его распределение, но компоненты пищи (например, травяные чаи), а также алкоголь модифицируют фармакокинетику кофеина и его метаболитов. Использование метаболических отношений метаболитов кофеина в плазме крови и/или моче, фенотипирование активности различных ферментов, таких как монооксигеназ цитохрома, N-ацетилирования, 8-гидроксилирования, ксантиноксидазы, стало ценным инструментом для идентификации полиморфизмов и понимания индивидуальных вариаций и возможных связей с рисками для здоровья [47].

Период полувыведения кофеина составляет от 3 до 12 ч (4-6 ч в среднем). У лиц с нарушениями функции печени наблюдается задержка выведения кофеина, у таких пациентов период полувыведения составляет  $23,3 \pm 14,06$  ч. Кофеин связывается с белками плазмы на 25-36%, и кажущийся объём его распределения составляет от 0,5 до 0,75 л/кг у человека и 0,9 л/кг у крысы, что говорит о том, что это вещество распределяется в общем объёме жидкостей в организме [15, 23, 24, 28]. Кофеин может проникать в мозг путём простой диффузии и путём диффузии с помощью молекулы-переносчика [74].

Кажущийся клиренс после перорального приёма составляет в среднем 0,02-0,14 л/ч/кг, кажущийся объём распределения у взрослых колеблется от 0,3 до 1,0 л/кг. Выводится кофеин в виде метаболитов (теобромин, теофиллин, параксантин) почками, 1-5% кофеина выводятся в неизменном виде [1, 2, 5, 10, 37, 43].

Фармакокинетика кофеина может изменяться под действием препаратов, влияющих на изменение активности CYP1A2 (человек и крысы) или CYP2C (крысы), например, путём аутоиндукции или при помощи определённых антидепрессантов и нейрорептиков. Таким образом, пациентам, принимающих кофеин-содержащие препараты, или любителям кофе, принимающих

лекарства, которые взаимодействуют с CYP1A2, может потребоваться корректировка дозы приёма кофеина внутрь или прекращение приёма.

Установлено, что кофеин и его метаболиты являются сильными ингибиторами переносчиков органических анионов у человека [95], которые встречаются в лёгких, почках, и яйцках человека [68], а также в гематоэнцефалическом барьере, что было показано на культуре эндотелиальных клеток человеческого мозга [55]. Период полувыведения кофеина составляет 4-5 ч, но этот параметр может быть пролонгирован у пациентов с заболеваниями печени, у новорождённых (до 100 часов), или во время беременности [35, 60]. Его биотрансформация ограничивается главным образом печенью (связано с активностью CYP1A2), а выведение неизменённого соединения почками составляет 3% [33, 59].

Моделирование, основанное на исследованиях близнецов, показывает, что генетика играет важную роль в индивидуальной изменчивости при употреблении кофеина и при прямом воздействии кофеина. Фармакодинамические и фармакокинетические полиморфизмы были обусловлены действием кофеина. Эти данные могут помочь в будущем при исследовании роли генетики в формировании острых и хронических эффектов кофеина [103].

*Lelo A., Birkett D.J. и соавт.* изучали фармакокинетику кофеина, параксантина, теобромина и теофиллина на 6 здоровых добровольцах мужского пола после перорального приёма каждого компонента в отдельных случаях. Общий плазменный клиренс кофеина и параксантина имел приблизительно одинаковые значения (2,07 и 2,20 мл/мин/кг, соответственно) также, как и для теофиллина и теобромина (0,93 и 1,20 мл/мин/кг, соответственно). Плазменный клиренс несвязанного кофеина и параксантина был также близок по величине (3,11 и 4,14 мл/мин/кг, соответственно), как и для теофиллина и теобромина (1,61 и 1,39 мл/мин/кг, соответственно). Периоды полувыведения теофиллина и теобромина (6,2 и 7,2 ч, соответственно) были значительно больше периодов полувыведения кофеина и параксантина (4,1 и 3,1 ч, соответственно). Кажущийся объём распределения в стационарном состоянии теофиллина (0,441 л/кг) был меньше, чем у других метилксантинов (0,630-0,721 л/кг). Однако объём распределения свободной фракции теофиллина (0,771 л/кг), оказался таким же, как и для теобромина (0,791 л/кг), в то время как для параксантина (1,180 л/кг) этот параметр был близок по значению к объёму распределения кофеина (1,061 л/кг) [70].

Изофермент CYP1A2 метаболизирует ряд ЛС, включая клозапин, оланзапин и теофиллин. Эти лекарственные препараты демонстрируют высокую степень межиндивидуальных различий фармакокинетического ответа. Измерение активности CYP1A2 *in vivo* может являться важным инструментом для выявления факторов, влияющих на изменчивость фармакокине-

тики препарата, и помогать в подборе дозы препаратов, метаболизируемых данной изоформой. До настоящего времени кофеин остаётся единственным соединением, применяемым для проведения фенотипирования CYP1A2 *in vivo* [7].

Существует большое количество матриц (биологические жидкости, содержащие препарат, и/или метаболита/ы) для измерения активности CYP1A2 с помощью кофеина. На данный момент потенциальное влияние периода метилксантинового воздержания на фенотипирование CYP1A2 и воздействие кофеина на определение активности CYP1A2 являются актуальными вопросами [82].

В исследовании *Teekachunhatean S. и соавт.* проведён сравнительный анализ фармакокинетики кофеина после введения в виде клизмы и приёма одной порции кофе. Относительная биодоступность кофеина после кофеиновой клизмы, была в 3,5 раза меньше, чем после перорального потребления кофе [97].

Работа *Wilkinson J.M. и соавт.* посвящена распределению кофеина и его метаболитов (теофиллина, теобромина, параксантина) в мозге 20-дневного плода крысы и плазме крови взрослого человека. Установлено, что значения AUC кофеина в мозге плода крысы и плазме крови взрослого человека не отличались для мозга и плазмы при одинаковой дозировке (5 или 25 мг/кг). Однако метаболиты кофеина накапливались в мозге плода при введении обеих доз, в результате чего наблюдалось трёхкратное увеличение образования метаболитов по сравнению с уровнем кровообращения плода. Поскольку многие аспекты метаболизма кофеина схожи у крыс и человека, предполагается, что потреблению кофеина во время беременности должно уделяться особое внимание [102].

Изучено влияние кофеина на суточные ритмы частоты сердечных сокращений (ЧСС), температуру тела (ТТ) и двигательную активность (ДА) у крыс в зависимости от времени введения препарата, а также возможные механизмы, связанные с фармакокинетикой кофеина. В ходе исследования ЧСС, ТТ и ДА измеряли каждые 10 мин радиотелеметрически. Исследование разделили на три периода: период контроля P1, период лечения P2 и восстановительный период P3. Во время P2, крысы из утренней (M(pk)) и вечерней (E(pk)) групп получали такую же дозу, как и животные телеметрического исследования. В последний день P2, были взяты образцы крови 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после утреннего и вечернего введения в целях определения фармакокинетики M(pk) и E(pk). Результаты показали, что утреннее введение кофеина подавило суточный ритм ЧСС и изменил суточную амплитуду ДА и ТТ, а вечернее введение не подавило суточный ритм ДА, но изменил амплитуду и акрофазы трёх ритмов, с указанием хронофармакологического эффекта. С учётом фармакокинетических эффектов, площадь под кривой (AUC) была значительно ниже у крыс E(pk) по сравнению с M(pk), за счёт увеличения общего плазменного

клиренса и объёма распределения. Сделан вывод, что хронофармакокинетические эффекты кофеина могут объяснить, по крайней мере, частично, наблюдаемые кофеин-индуцированные изменения суточных ритмов [81].

### 1.3. Межлекарственное взаимодействие субстратного маркера CYP1A2-кофеина с различными лекарственными веществами

В данном разделе описана главная роль печени в метаболизме кофеина и многих ЛС, представлены примеры этих взаимодействий. Клинические исследования показали частое взаимодействие лекарств, приводящее к замедлению элиминации кофеина и снижению клиренса, как кофеина, так и его метаболитов. Средства традиционной медицины, а также пищевые добавки из растительных экстрактов могут влиять на фармакокинетику кофеина. На здоровых добровольцах с использованием кофеина в качестве тест-препарата изучено влияние натрия таншинуон ПА сульфоната — водорастворимого производного препарата китайской медицины даншена на активность CYP1A2. Активность CYP1A2, определяемая величиной МО параксантина к кофеину в течение 6 ч в плазме крови, увеличилась на 41,1%, AUC кофеина достоверно снизилась на 13,3%, а AUC параксантина достоверно выросла на 17,4% [34].

CYP1A2 метаболизирует многие препараты, например, такие как фенацетин, такрин, ропинирол, ацетаминофен, рилузол, теофиллин и кофеин [18].

Взаимодействие между флувоксамином (50-100 мг/сутки) и кофеином (200 мг перорально) у здоровых добровольцев показало снижение общего клиренса кофеина с 107 до 21 мл/мин и рост периода полувыведения с 5 до 31 ч. Клиренс N3-, N1- и N7-деметилированных метаболитов кофеина снижался с 46 до 9 мл/мин, с 21 до 9 мл/мин и с 14 до 6 мл/мин, соответственно [58].

Известно, что грейпфрутовый сок является ингибитором CYP3A4 [8]. Изучено влияние грейпфрутового сока на метаболизм кофеина и гемодинамические эффекты потенциального пищевого взаимодействия. В данном перекрёстном исследовании участники (10 добровольцев с нормальным давлением) получали кофеин (3,3 мг/кг) с водой или с грейпфрутовым соком. Концентрации кофеина в сыворотке крови определяли в течение 24 ч. В другой фазе испытаний, 6 из 10 добровольцев принимали кофеин с несколькими дозами грейпфрутового сока. Амбулаторный мониторинг артериального давления проводился в течение 12 ч для оценки гемодинамических эффектов. Значения AUC (среднее значение  $\pm$ SD) для группы кофеин-вода, кофеин-сок, кофеин-многократно грейпфрутовый сок составляли  $47,0 \pm 10,8$ ,  $48,7 \pm 15,2$  и  $49,6 \pm 7,0$  мкг/мл $\times$ ч, соответственно. В величинах систолического, диасто-

лического давления, процентного соотношения времени с диастолическим давлением более 90 мм рт. ст. статистически значимых различий не наблюдалось. Таким образом, сделан вывод, что грейпфрутовый сок не оказывает влияния на фармакокинетику кофеина или гемодинамические эффекты [73].

Известно, что настойка зверобоя так же является индуктором CYP3A4. После применения зверобоя (капсулы эсберикум, 240 мг/сутки экстракта, 3,5 мг гиперфорина) или плацебо не выявлено статистически значимых различий в значениях AUC кофеина и параксантина между группами, получавшими плацебо и зверобой. Таким образом, сделан вывод, что экстракт зверобоя в различных лекарственных формах, не оказывает влияния на фармакокинетику кофеина и параксантина [16].

Однако распределение флувоксамина (50 мг/сутки перорально), изученное на здоровых некурящих добровольцах мужского пола, которые также получали кофеин (200 мг перорально), показало отсутствие значимой корреляции между клиренсом кофеина и флувоксамина или между МО параксантина-кофеин (концентрации измеряли в течение 6 ч в сыворотке крови) и клиренсом флувоксамина [94], что находится в противоречии с предыдущими работами *in vitro* [27] и *in vivo* [58].

Другие ЛС, которые могут взаимодействовать, включают антипсихотик клозапин [43], противовоспалительные препараты идроциламид [26] и рофекоксиб [17] и такрин [46].

Показано, что метаболизм кофеина ингибируется антибиотиками производными хинолона. Исследования *in vitro* распределили вероятность таких взаимодействий в следующем ряду: эноксацин — 74,9%, ципрофлоксацин — 70,4%, налидиксовая кислота — 66,6%, пипемидовая кислота — 59,3%, норфлоксацин — 55,7%, ломефлоксацин — 23,4%, пефлоксацин — 22,0%, амифлоксацин — 21,4%, дифлоксацин — 21,3%, офлоксацин — 11,8%, темафлоксацин — 10,0%, флероксацин — не оказывает влияния. Исследования *in vivo* показали, что вероятность взаимодействия с кофеином этих ЛВ убывает в ряду: эноксацин > ципрофлоксацин > норфлоксацин > офлоксацин > ломефлоксацин [48]. Среди фторхинолонов эноксацин и, в меньшей степени, ципрофлоксацин и пефлоксацин ингибируют метаболизм кофеина. Предложено использовать невзаимодействующие хинолоны, например, офлоксацин и норфлоксацин [51, 61].

Другие антидепрессанты и ЛС для лечения тревожных расстройств, например, венлафаксин, алпразол, золпидем и триметидион, а также стимулятор бодрствования армодафинил статистически не влияли на фармакокинетику кофеина и его метаболитов [11, 39, 41, 90, 96].

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Москва: Универсум паблишинг, 1997. — 531 с.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Москва: Бионика, 2002. — 368 с.
3. Грибакина О.Г., Кольванов Г.Б., Литвин А.А., Жердев В.П., Середенин С.Б. Оценка фармакокинетического взаимодействия афобазола с препаратом-субстратом цитохрома CYP2C9 в эксперименте *in vivo*. Экспериментальная и клиническая фармакология. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76, № 3. С. 35-37.
4. Игнатъев И.В., Коман И.Э., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Фалыньскова И.Н., Кукес В.Г. Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного маркера C3434T гена MDR1, кодирующего транспортер лекарственных средств гликопротеин-P. // Материалы 5-ой Международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств». — 2005. С. 82-83.
5. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. Ростов н/Д: Феникс, 2001. — 384 с.
6. Катцунг Г.Б. Базисная и клиническая фармакология. — Санкт-Петербург: Невский Диалект, 1998. — Т.1. С. 73-68.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2009. — 432 с.
8. Сычев Д.А., Аникин Г.С., Александрова Е.К. и др. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с фруктовым и соками. Клиническое значение. // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008.Т.1, №2. С. 57-67.
9. Филлимонова А.А., Зиганишина Л.Е., Чичиров А.А. Определение активности изоферментов системы цитохрома P450 1A2, 2E1, 3A4 с использованием кофеина в качестве тест-субстрата. // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2007. №4, С. 43-44.
10. Хабриев Р.У., Чучалин А.Г., Зиганишина Л.Е. Лекарственные средства (справочное издание). Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. — 563 с.
11. Amchin J., Zarycranski W., Taylor K.P., et al. Effect of venlafaxine on CYP1A2-dependent pharmacokinetics and metabolism of caffeine. // J Clin Pharmacol., 1999, Vol. 39, №3, P. 252–259.
12. Arnaud M.J., Welsch C. Caffeine metabolism in human subjects. In: Proceedings of the ninth international colloquium on science and technology of coffee. // Ninth International Colloquium on Science and Technology of Coffee. London: Association Scientifique Internationale du Cafe, London. — 1980, P. 385–395.
13. Arnaud M.J. Comparative metabolic disposition of [1-Me14C] caffeine in rats, mice, and Chinese hamsters. // Drug Metab. Dispos., 1985, Vol. 13, №4. P. 471–478.
14. Arnaud M.J. Identification, kinetic and quantitative study of [2-14C] and [1-Me-14C] caffeine metabolites in rat's urine by chromatographic separations. // Biochem. Med., 1976, Vol. 16, №1, P. 67–76.
15. Arnaud M.J. The pharmacology of caffeine. // Prog. Drug Res., 1987, Vol. 31, P. 273–313.
16. Arold G., Donath F., Maurer A., et al. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide, and digoxin by treatment with a low-hyperforin St John's wort extract. // Planta Med., 2005, Vol.71, №4. P. 331–337.
17. Backman J.T., Karjalainen M.J., Neuvonen M., et al. Rofecoxib is a potent inhibitor of cytochrome P450 1A2: studies with tizanidine and caffeine in healthy subjects. // Br. J. Clin. Pharmacol., 2006, Vol. 62, №3, P. 345–347.
18. Baldwin S.J., Bloomer J.C., Smith G.J., et al. Ketoconazole and sulphaphenazole as the respective selective inhibitors of P4503A and 2C9. // Xenobiotica, 1995, Vol. 25, №3, P. 261-270.
19. Begas E., Kouvaras E., Tsakalof A., et al. In vivo evaluation of CYP1A2, CYP2A6, NAT-2 and xanthine oxidase activities in a Greek population sample by the RP-HPLC monitoring of caffeine metabolic ratios. // Biomed. Chromatogr., 2007, Vol. 21, №2, P. 190-200.
20. Berthou F., Flinois J.P., Ratanasavanh D., et al. Evidence for the involvement of several cytochromes P-450 in the first steps of caffeine metabolism by human liver microsomes. // Drug Metab. Dispos., 1991. Vol. 19, №3, P. 561–567.
21. Berthou F., Guillois B., Riche C., et al. Interspecies variations in caffeine metabolism related to cytochrome P4501A enzymes. // Xenobiotica, 1992, Vol. 22, №6, P. 671–680.
22. Bienvenu T., Pons G., Rey E., et al. Effect of growth hormone on caffeine metabolism in hypophysectomized rats. // Drug Metab. Dispos., 1990, Vol. 18, №3, P. 327–330.
23. Bonati M., Latini R., Galletti F., et al. Caffeine disposition after oral doses. // Clin. Pharmacol. Ther., 1982, Vol. 32, №1. P. 98–106.
24. Bonati M., Latini R., Tognoni G., et al. Interspecies comparison of in vivo caffeine pharmacokinetics in man, monkey, rabbit, rat, and mouse. // Drug Metab. Rev., 1985, Vol. 15, №7, P. 1355–1383.
25. Bortolotti A., Jiritano L., Bonati M. Pharmacokinetics of paraxanthine, one of the primary metabolites of caffeine, in the rat. // Drug Metab. Dispos., 1985, Vol.13, №2. P. 227–231.
26. Brazier J.L., Descotes J., Lery N., Ollagnier M., Evreux J.C. Inhibition by idrocilamide of the disposition of caffeine. // Eur. J. Clin. Pharmacol., 1980, Vol. 17, №1, P. 37–43.
27. Brosen K., Skjelbo E., Rasmussen B.B., et al. Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. // Biochem. Pharmacol., 1993, Vol. 45, №6, P. 1211–1214.
28. Busto U., Bendayan R., Sellers E.M. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. // Clin. Pharmacokinet., 1989, Vol. 16, №1, P. 1–26.
29. Buters J.T., Tang B.K., Pineau T., et al. Role of CYP1A2 in caffeine pharmacokinetics and metabolism: studies using mice deficient in CYP1A2. // Pharmacogenetics, 1996, Vol. 6, №4, P. 291?296.
30. Butler M.A., Iwasaki M., Guengerich F.P., Kadlubar F.F. Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1989, Vol. 86, №20, P. 7696–7700.
31. Campbell M.E., Grant D.M., Inaba T., Kalow W. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theophylline, and theobromine by polycyclic aromatic hydrocarbon-inducible cytochrome(s) P-450 in human liver microsomes. // Drug Metab. Dispos., 1987, Vol. 15, №2, P. 237–249.
32. Carrillo J., Christensen M. et al. Evaluation of Caffeine as an In Vivo Probe for CYP1A2 Using Measurements in Plasma, Saliva, and Urine. // Ther. Drug Monit., 2000, Vol. 22, №4, P. 409-417.
33. Carrillo J.A., Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medication. // Clin. Pharmacokinet., 2000, Vol. 39, №2, P. 127–153.
34. Chen Y., Tu J.H., He Y.J., et al. Effect of sodium tanshinone II A sulfonate on the activity of CYP1A2 in healthy volunteers. // Xenobiotica, 2009, Vol. 39, №7, P. 508–513.
35. Chou T.M., Benowitz N.L. Caffeine and coffee: effects on health and cardiovascular disease. // Comp. Biochem. Physiol., 1994, Vol. 109, №2. P. 173–189.

36. Choudhary D., Jansson I., Schenkman J.B., et al. Comparative expression profiling of 40 mouse cytochrome P450 genes in embryonic and adult tissues. // Arch. Biochem. Biophys., 2003, Vol. 414, №1, P. 91-100.
37. Chung W.G., Roch H.K., Kim H.M., Cha Y.N. Involvement of CYP3A1, 2B, and [2E1] in C-8 hydroxylation and CYP1A2 and flavin-containing monooxygenase in N-demethylation of caffeine; identified by using inducer treated rat liver microsomes that are characterized with testosterone metabolic patterns. // Chem. Biol. Int., 1998, Vol. 113, №1, P. 1-14.
38. Chang W.G., Cha Y.N. Oxidation of caffeine to theobromine and theophylline is catalyzed primarily by flavincontaining monooxygenase in liver microsomes. // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, Vol. 235, №3. P. 685-688.
39. Cysneiros R.M., Farkas D., Harmatz J.S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between zolpidem and caffeine. // Clin. Pharmacol. Ther., 2007, Vol. 82, №1, P. 54-62.
40. Dahl M.L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics useful aid to prescribing. // Clin. Pharmacokinet., 2002, Vol. 41, P. 453-470.
41. Darwish M., Kirby M., Robertson P.Jr., et al. Interaction profile of armodafinil with medications metabolized by P enzymes 1A2, 3A4 and 2C19 in healthy subjects. // J. Clin. Pharmacokinet., 2008, Vol. 47. №1, P. 61-74.
42. Dobrinas M., Cornuz J., Eap C.B. Pharmacogenetics of CYP1A2 activity and inducibility in smokers and exsmokers. // Pharmacogenet. Genomics., 2013, Vol. 23, №5, P. 286-292.
43. Donovan J.L. A primer on Caffeine Pharmacology and Its Drug Interactions in Clinical Psychopharmacology. // Psychopharmacol. Bulletin, 2001, Vol. 35, №3, P. 307-48.
44. van Troostwijk L.J. Doude, Koopmans R.P., Vermeulen H.D., et al. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. // Eur. J. Pharm. Sci., 2003a, Vol. 20, № 4-5. P. 451-457.
45. Edwards R.J., Murray B.P., Murray S., et al. Contribution of CYP1A1 and CYP1A2 to the activation of heterocyclic amines in monkeys and human. // Carcinogenesis, 1994, № 15, P. 829-836.
46. Fontana R.J., deVries T.M., Woolf T.F., et al. Caffeine based measures of CYP1A2 activity correlate with oral clearance of tacrine in patients with Alzheimer's disease. // Br. J. Clin. Pharmacol., 1998, Vol. 46, №3, P. 221-228.
47. Fredholm B.B. Methylxanthines. Berlin: Springer Verlag, 2011. — 566 p.
48. Frye R.F., Matzke G.R., Adedoyin A., et al. Validation of the five-drug "Pittsburgh cocktail" approach for assessment of selective regulation of drug metabolizing enzymes. // Clin. Pharmacol. Ther., 1997, Vol. 62, №3, P. 365-376.
49. Fuhr U., Doehmer J., Battula N., et al. Biotransformation of caffeine and theophylline in mammalian cell lines genetically engineered for expression of single cytochrome P450 isoforms. // Biochem. Pharmacol., 1992, Vol. 43, №2, P. 225-235.
50. Graham R.A., Downey A., Mudra D., et al. In vivo and in vitro induction of cytochrome P450 enzymes in beagle dogs. // Drug Metab. Dispos., 2002, Vol. 30, №6, P. 3206-1213.
51. Granfors M.T., Backman J.T., Neuvonen M., et al. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2- mediated presystemic metabolism. // Clin. Pharmacol. Ther., 2004, Vol. 76, №6, P. 598-606.
52. Grant D.M., Campbell M.E., Tang B.K., Kalow W.W. Biotransformation of caffeine by microsomes from human. Liver kinetics and inhibition studies. // Biochem. Pharmacol., 1987, Vol. 36, №8, P. 1251-1260.
53. Gu L., Gonzalez F.Z., Kalow W., et al. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. // Pharmacogenetics, 1992, Vol. 2, №2, P. 73-77.
54. Guengerich F.P., Turvy C.G. Comparison of levels of several human microsomal cytochrome P-450 enzymes and epoxide hydrolase in normal and disease states using immunochemical analysis of surgical liver samples. // J. Pharmacol. Exp. Ther., 1991, Vol. 256, №3, P. 1189-1194.
55. Guo L.Q., Taniguchi M., Chen Q.Y., et al. Inhibitory potential of herbal medicines on human cytochrome P450-mediated oxidation: properties of umbelliferous or citrus crude drugs and their relative prescriptions. // Jpn. J. Pharmacol., 2001, Vol. 85, №4, P. 399-408.
56. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolizing cytochrome P450 enzymes' properties and polymorphisms. Naunyn-Schmiedeberg's. // Arch Pharmacol., 2004, Vol. 369, P. 89-104.
57. James J.F. Caffeine and Health. London: Academic Press, London, 1994. — 432 p.
58. Jeppesen U., Loft S., Poulsen H.E., Br?sen K. A fluvoxamine-caffeine interaction study. // Pharmacogenetics, 1996, Vol. 6, №3, P. 213-222.
59. Kalow W., Tang B.K. The use of caffeine for enzyme assays: a critical appraisal. Clin. Pharmacol. Ther., 1993, Vol. 53, №5, P. 503-514.
60. Kaplan G.B., Greenblatt D.J., Ehrenberg B.L., et al. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. // Clin. Pharmacol., 1997, Vol. 37, №8, P. 693-703.
61. Kinzig-Schippers M., Fuhr U., Zaigler M., et al. Interaction of pefloxacin and enoxacin with the human cytochrome P450 enzyme CYP1A2. // Clin. Pharmacol. Ther., 1999, Vol. 65, №3, P. 262-274.
62. Kot M., Daniel W.A. Effect of cytochrome P450(CYP) inducers on caffeine metabolism in the rat. // Pharmacological Reports, 2007, Vol. 59, №3, P. 296-305.
63. Kot M., Daniel W.A. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. // Pharmacol. Rep., 2008, Vol. 60, №6, P.789-797.
64. Kot M., Daniel W.A. Relative contribution of rat cytochrome P450 isoforms to the metabolism of caffeine: The pathway and concentration dependence. // Biochem. Pharmacol., 2008, Vol. 75, №7, P. 1538-1549.
65. Krul C., Hageman G. Analysis of urinary caffeine metabolites to assess biotransformation enzyme activities by reversed-phase high-performance liquid chromatography. // Journal of Chromatography B., 1988, Vol.709, №1. P. 27-34.
66. Landi M.T., Sinha R., Lang N.P., et al. Human cytochrome P4501A2// IARC Sci Publ., 1999, № 148, P. 173-195.
67. C.E. Lau, F. Ma, J.L. Falk. Oral and IP caffeine pharmacokinetics under a chronic foodlimitation condition. // Pharmacol. Biochem. Behav., 1995, Vol. 50, №2, P. 245-252.
68. Lee D.Y., Shin H.S., Bae S.K. et al. Effects of Enzyme Inducers and Inhibitors on the Pharmacokinetics of Intravenous Omeprazole in Rats. // Biopharm. Drug Dispos., 2006, Vol. 27, №5, P.209-218.
69. Lee G., Dallas S., Hong M., et al. Drug transporters in the central nervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. // Pharmacol. Rev., 2001, Vol. 53, №4, P.569-596.
70. Lelo A., Birkett D.J., Robson R.A., et al. Comparative pharmacokinetics of caffeine and its primary deethylated metabolites paraxanthine, theobromine and theophylline in man. // Br. J. Clin. Pharmacol., 1986, Vol. 22, №2, P. 177-182.
71. Lelo A., Miners J.O., Robson R.A., et al. Quantitative assessment of caffeine partial clearances in man. // Br. J. Clin. Pharmacol., 1986, Vol. 22, №2, P. 183-186.

72. Lewis D.V.F. Substrate specificity and metabolism in cytochrome P450. Structure, Function and Mechanism. – Bristol, 1996. – P. 115-167.
73. Maish W.A., Hampton E.M., Whitsett T.L., et al. Influence of grapefruit juice on caffeine pharmacokinetics and pharmacodynamics. // Pharmacotherapy, 1996, Vol. 16, №6, P. 1046-1052.
74. McCall A.L., Millington W.R., Wurtman R.J. Blood-brain barrier transport of caffeine: dose-related restriction of adenine transport. // Life Sci., 1982, Vol.31, №24, P. 2709–2715.
75. McNamara P.J., Burgio D., Yoo S.D. Pharmacokinetics of caffeine and its demethylated metabolites in lactating adult rabbits and neonatal offspring. Predictions of breast milk to serum concentration ratios. // Drug Metab. Dispos., 1992, Vol. 20, №2, P. 302–308.
76. Miners J.O., Birkett D.J. The use of caffeine as a metabolic probe for human drug metabolizing enzymes. // Gen. Pharmacol., 1996, Vol. 27, №2, P. 245–249.
77. Moore L.B., Goodwin B., Jones S.A., et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 2000, Vol. 97, №13, P. 7500-7502.
78. Morita K., Maeda Y., Masuda M., et al. Strain differences in CYP3A-mediated C-8 hydroxylation (1,3,7-trimethyluric acid formation) of caffeine in Wistar and Dark Agouti rats. // Biochem. Pharmacol., 1998, Vol. 55, №9, P. 1405–1411.
79. Offman E.M., Freeman D.J., Dresser G.K., et al. Red wine-cisapride interaction: comparison with grapefruit juice. // Clin. Pharmacol. Ther., 2001, Vol. 70, №1, P.17-23.
80. Oh K.S., Park S.J., Shinde D.D., et al. High-sensitivity liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the simultaneous determination of five drugs and their cytochrome P450-specific probe metabolites in human plasma. J. Chromatogr. // B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 2012, Vol. 895-896, P. 56-64.
81. Pellissier-Alicot A.L., Schreiber-Deturmeny E., Simon N., et al. Time-of-day dependent pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of caffeine in rats. // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2002, Vol. 365, №4, P.318-325.
82. Perera V., Gross A.S., McLanchlan A.J. Measurement of CYP1A2 activity: a focus on caffeine as a probe. // Curr. Drug Metab., 2012, Vol. 13, №5, P. 667-678.
83. Radhofer-Welte S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man. // Drugs Today, 1999, Vol. 35, №10, P. 765-772.
84. Rasmussen B.B., Brix T.H., Kyvik K.O., et al. The differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. // Pharmacogenetics, 2002, Vol. 12, №6, P. 473–478.
85. Rebbek T.R., Jaffe J.M., Walker A.H., et al. Modification of clinical presentation of prostate tumors by novel genetic variant in CYP3A4. // J. Nat. Cancer Inst., 1998, Vol. 91, №12, P. 1225-1229.
86. Robson R.A. The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. // Am. J. Med., 1992, Vol. 92, № 4A, P. 22-25.
87. Rodopoulos N., Norman A. Assessment of dimethylxanthine formation from caffeine in healthy adults: comparison between plasma and saliva concentrations and urinary excretion of metabolites. // Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1996, Vol. 56, №3, P. 259–268.
88. Sakuma T., Hieda M., Igarashi T., et al. Molecular cloning and functional analysis of cynomolgus monkey CYP1A2. // Biochem. Pharmacol., 1998, Vol. 56, №1, P.131-139.
89. Sawynok J., Yaksh T.L. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. // Pharmacol. Rev., 1993, Vol. 45, №1, P. 43–85.
90. Schmider J., Brockmüller J., Arold G., et al. Simultaneous assessment of CYP3A4 and CYP1A2 activity in vivo with alprazolam and caffeine. // Pharmacogenetics, 1999, Vol. 9, № 6, P. 725–734.
91. Shrader E., Klaunick G., Jorritsma U., et al. High-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of [1-methyl-14C]caffeine and its eight major metabolites in rat urine. // J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl., 1999, Vol. 726, №1-2, P. 195-201.
92. Sharer J.E., Shipley L.A., Vandenbranden M.R., et al. Comparisons of phase I and phase II in vitro hepatic enzyme activities of human, dog, rhesus monkey, and cynomolgus monkey. // Drug Metab. Dispos., 1995, Vol. 23, №11, P. 1231-1241.
93. Shimada T., Martin M.V., Pruess-Schwartz D., et al. Roles of individual human cytochrome P-450 enzymes in the bioactivation of benzo(a) pyrene, 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo(a)pyrene, and other dihydrodiol derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons. // Cancer Res., 1989, Vol. 49, P. 6304-6312.
94. Spigset O., Hagg S., Söderström E., Dahlqvist R. Lack of correlation between flvoxamine clearance and CYP1A2 activity as measured by systemic caffeine clearance. // Eur. J. Clin. Pharmacol., 1999, Vol. 54, №12, P. 943–946.
95. Sugawara M., Mochizuki T., Takekuma Y., et al. Structure-affinity relationship in the interactions of human organic anion transporter 1 with caffeine, theophylline, theobromine and their metabolites. // Biochem. Biophys. Acta, 2005, Vol. 1714, №2, P. 85–92.
96. Tanaka K., Hara M. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. // Cancer Sci., 2007, Vol. 98, №2, P. 214–218.
97. Teekachunhatean S., Tosri N., Rojanasthien N., et al. Pharmacokinetics of Caffeine following a Single Administration of Coffee Enema versus Oral Coffee Consumption in Healthy Male Subjects. // Epub. 2013, Vol. 2013 – 7 p.
98. Testa B., Kramer S.D. The Biochemistry of drug metabolism: Conjugations, Consequences of Metabolism, Influencing Factors/ – Weinheim: WILEY-VCH, 2010. – Vol.2. – 588 p.
99. Vaynshteyn D., Jeong H. Caffeine induces CYP1A2 expression in rat hepatocytes but not in human hepatocytes. // Drug Metab. Lett., 2012, Vol. 6, №2, P. 116-119.
100. Vickroy T.W., Chang S.K., Chou C.C. Caffeine-induced hyperactivity in the horse: comparisons of drug and metabolite concentrations in blood and cerebrospinal fluid. // J. Vet.Pharmacol. Ther., 2008, Vol. 31, №2, P. 156–166.
101. Walton K., Dorne J.L., Renwick A.G. Uncertainty factors for chemical risk assessment: interspecies differences in the in vivo pharmacokinetics and metabolism of human CYP1A2 substrates. // Food Chem. Toxicol., 2001, Vol. 39, №7, P. 667–680.
102. Wilkinson J.M., Pollard I. Accumulation of theophylline, theobromine and paraxanthine in the fetal rat brain following a single oral dose of caffeine. // Brain Res. Dev. Brain Res., 1993, Vol. 75, №2, P. 193-199.
103. Yang A., Palmer A.A., de Witt H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. // Psychopharmacology (Berl.), 2010, Vol. 211, №3, P. 245-257.
104. Yu K.S., Yim D.S., Cho J.Y. et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. // Clin. Pharmacol. Ther., 2001, Vol. 69, №4, P. 266-273.
105. Zuber R., Anzenbacherova E., Anzenbacher P. Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. // J. Cell Mol. Med., 2002, Vol. 6, №2, P. 189-198.