

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 A₂, простаглицина I₂) [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^{-/-}) проведено исследование роли CYP1A2 в фармакокинетике и метаболизме

кофеина. Период полувыведения кофеина из крови был в семь раз больше у животных CYP1A2^{-/-}, 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-деметилованные метаболиты кофеина, характерные для CYP1A2, (особенно 1-метилксантин, и 1-метилурат) были также обнаружены в моче CYP1A2^{-/-} 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 деметилованных 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, С-8-гидроксилирование — доминирующий метаболический путь у крыс. Обе эти основные реакции у двух видов специфично катализируются СYP1A2. СYP1A2 вносит значительный вклад в образование некоторых вторичных метаболитов кофеина [31, 63].

Таким образом, вклад СYP1A2 в метаболизм кофеина наиболее высок при 3-N-деметилировании у человека и С-8-гидроксилировании у крыс по сравнению с другими изоформами P450. По вышеуказанным причинам, кофеин можно применить в качестве маркера для оценки активности СYP1A2 как в микросомах печени человека, так и в микросомах печени крыс с использованием разных реакций: 3-N-деметилирования у человека и С-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 С-8-гидроксилирование (до теобромина, теофиллина, и 1,3,7-триметилмочевой кислоты, соответ-

ственно) (рис. 1). При этом С-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 С-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 — С-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].

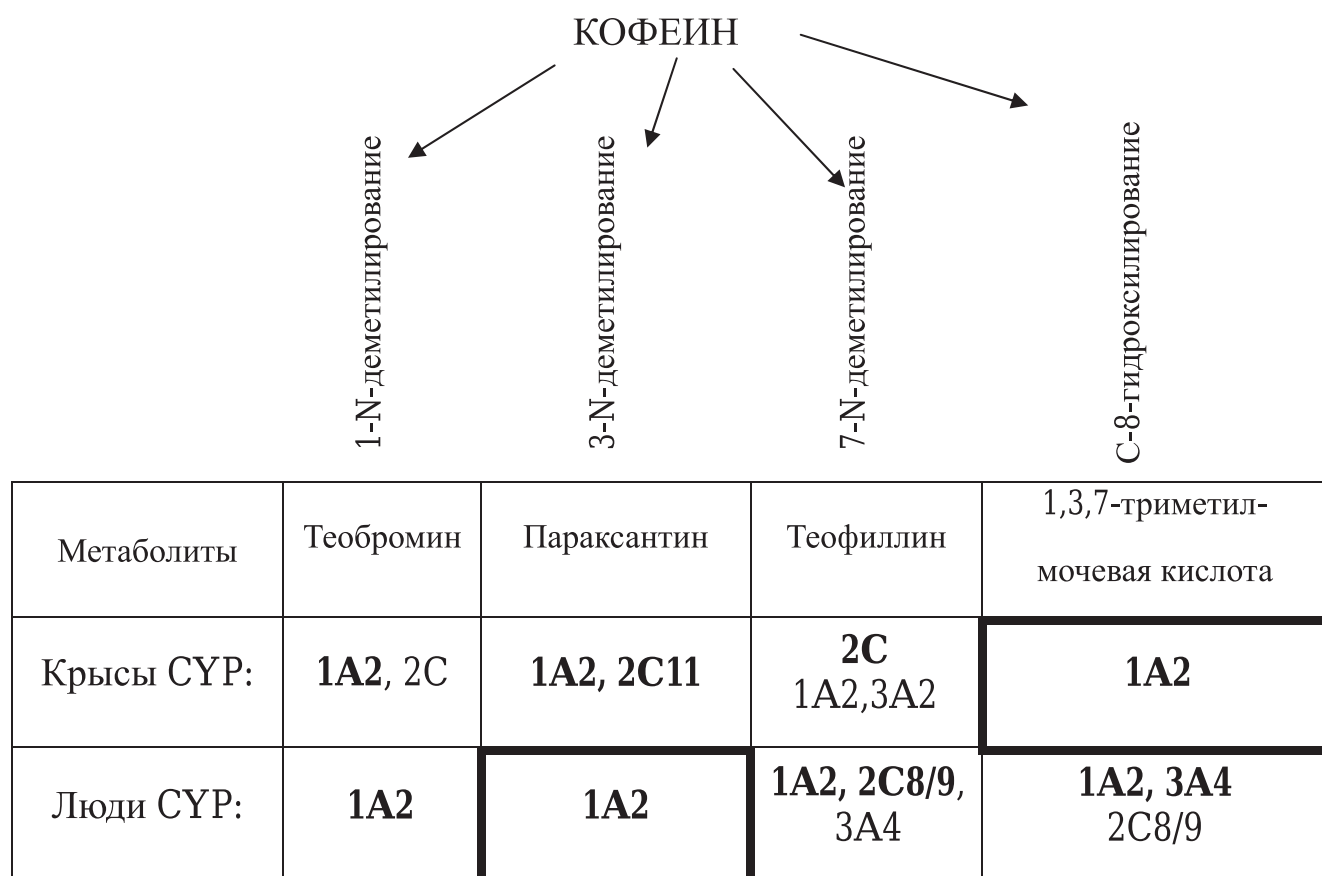


Рис. 1. Вклад изоформ цитохрома P450 в метаболизм кофеина в микросомах печени крыс и человека *in vitro* [105]. Выделенные рамки демонстрируют основные метаболические пути кофеина у двух видов. Основные изоформы P450 выделены жирным шрифтом

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, теобромину, 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 (теобромину, теофиллина, параксантина) 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, алпразолам, 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 С3434Т гена MDR1, кодирующего транспортер лекарственных средств гликопротеин-Р. // 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., Zarysgranski 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.