

## Влияние лидокаина на функцию генов и возможность развития побочных эффектов

Ю.В. Ходькова, В.В. Янченко

Витебский государственный медицинский университет

## The effect of lidocaine on gene function and the possibility of side effects

Y.V. Khodkova, V.V. Yanchenko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

Описаны рецепторы, с которыми связывается местный анестетик лидокаин, а также гены, кодирующие данные рецепторы. В зависимости от степени связывания, фармакологический и нейротропный ответ на лидокаин может быть различным, что служит основой для устойчивости к лекарственному средству и возникновению различных побочных эффектов.

### Ключевые слова

Лидокаин, гены, рецепторы, побочные эффекты, гиперчувствительность.

### **Введение**

В последние десятилетия местные анестетики нашли широкое применение в различных областях медицины. Однако использование данных лекарственных средств не исключает возможности развития различных побочных реакций. Зачастую такие реакции трактуются как аллергические, на самом деле количество аллергических реакций на местные анестетики составляет 1-3% от общего количества всех побочных реакций.

Токсическое действие лекарственного средства должно вызывать гибель клеток, чего также не происходит. Из этого следует, что существуют иные механизмы развития побочных реакций.

Лидокаин – местный анестетик амидного ряда. Широко используется в анестезиологии и реаниматологии, хирургии, акушерстве и гинекологии, стоматологии. Применяется для всех видов местной анестезии, в т. ч. для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной, спинальной, каудальной, а также в качестве про-

### Summary

The article deals with human lidocaine-binding receptors, as well as their encoding genes. The pharmacological and neurotropic response can be very different, depending on the power of binding, which entails various side effects.

### Key words

Lidocaine, genes, receptors, side effects, hypersensitivity.

тивоаритмического лекарственного средства при желудочковой экстрасистолии и тахиаритмии.

Фармакоиммунологические эффекты лидокаина на гены человека мало изучены в настоящее время, но пространственная структура самого лидокаина и многих продуктов генов-белков хорошо изучены, что позволяет с использованием компьютерного моделирования предсказать целевые белки, на которые лидокаин будет воздействовать (взаимодействовать с этими белками).

Используя компьютерную базу данных Берлинского университета - <http://prediction.charite.de>, мы провели анализ лиганд-рецепторов, взаимодействующих с лидокаином. На основе полученных данных попытались проанализировать возможные побочные эффекты лидокаина, возникающие у 20-30% пациентов [1].

К побочным эффектам лидокаина относят:

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** снижение артериального давления, тахикардия, брадикардия, периферическая вазодилатация,

коллапс, тахикардия, ощущение сердцебиения, боль в грудной клетке, боль в сердце, аритмия, замедление проводимости сердца, поперечная блокада сердца, фибрилляция желудочков, остановка сердечной деятельности.

Данные эффекты обусловлены взаимодействием лидокаина со следующими рецепторами:

*Adenosine receptors (ADORA)* – группа рецепторов, связанных с G-белком, которые опосредуют физиологическое действие аденозина. Экспрессия гена осуществляется в головном мозге, костном мозге и лимфоидных тканях. Существует четыре известных подтипа аденозиновых рецепторов: A1 (ADORA1), A2A (ADORA2A), A2B и A3 (ADORA3). Аденозин вырабатывается при метаболизме аденозинтрифосфата (АТФ). Функции аденозина многообразны: модуляция высвобождения нейротрансмиттеров, нейропротекция при ишемическом, гипоксическом повреждении головного мозга. В сердечно-сосудистой системе аденозин вызывает сужение либо расширение сосудов артерий и вен. Аденозин регулирует пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов. Нуклеозид также ингибирует липолиз и стимулирует бронхоспазм [2, 3].

*Adrenergic receptors (ADRA)* – рецепторы к адренергическим веществам. Реагируют на адреналин и норадреналин. Экспрессия генов происходит в головном мозге, сердечной мышце. Различают несколько групп рецепторов, которые различаются по опосредуемым эффектам, локализации, а также аффинитету к различным веществам:  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3-адренорецепторы.

- *Adrenergic receptors alpha-1 (ADRA1D)* – локализируются в артериолах, стимуляция приводит к сужению просвета артериол, повышению давления, снижению сосудистой проницаемости и уменьшению эксудативного воспаления.
- *Adrenergic receptor Alpha-2a (ADRA2A)* – локализируются на пресинаптической мембране, их стимуляция вызывает вазодилатацию и снижение артериального давления.
- *Adrenergic receptor Alpha-2b (ADRA2B)*
- *Adrenergic receptor Beta-1 (ADRB1)* – рецепторы локализируются в сердце, стимуляция приводит к увеличению частоты (положительный хронотропный эффект) и силы сердечных сокращений, (положительный инотропный эффект) кроме того, приводит к повышению потребности миокарда в кислороде и повышению артериального давления.
- *Adrenergic receptor beta-2 (ADRB2)* – локализируются в бронхиолах, при стимуляции происходит расширение бронхиол и снятие брон-

хоспазма. При стимуляции бета-рецепторов, находящихся на клетках печени, активируется гликогенолиз и происходит выход глюкозы в кровь.

- *Adrenergic receptor Beta-3 (ADRB3)* – находятся в жировой ткани. Стимуляция этих рецепторов усиливает липолиз и приводит к выделению энергии, а также к повышению теплопродукции [4, 5, 6].

*Angiotensin II type 2 receptor (AGTR2)* – рецептор для ангиотензина-2. Вызывает секрецию альдостерона, вазодилатацию, регуляцию продукции альдостерона. Экспрессия РНК осуществляется в легких, эндометрии, гладких мышцах. [7, 8].

*Bradykinin B2 receptor (BDKRB2)* – рецептор для брадикинина. Вызывает секрецию арахидоновой кислоты, вазодилатацию, отек, спазм гладких мышц. Экспрессируется в головном мозге, легких, желудочно-кишечном тракте [9, 10].

*Endothelin receptor 1 (EDNRA)* – рецептор для эндотелина-1. Участвует в активации аденилатциклазы, фосфолипазы С, вызывает сокращение гладких мышц артерий. Ген экспрессируется в головном мозге, желудочно-кишечном тракте, печени [11].

*HERG (KCNH2)* – белок, образующий субъединицу ионно-калиевого канала, который опосредует реполяризационный ток в потенциале сердечного действия, тем самым координируя сократимость сердечной мышцы. Если из-за мутации в гене или действия лекарственных средств ток ионов через каналы увеличивается или уменьшается, это ведет к изменению интервала QT, что сопряжено с развитием угрожающих жизни аритмий. Экспрессия РНК – костный мозг, лимфоидные ткани, головной мозг [12, 13].

*Muscarinic acetylcholine receptor (CHRM3)* – м-холинорецептор, расположенный в нейронах вегетативных ганглиев и в коре головного мозга

- м1-холинорецепторы в ЦНС и в вегетативных ганглиях (однако последние локализируются вне синапсов);
- м2-холинорецепторы — основной подтип м-холинорецепторов в сердце; некоторые пресинаптические м2-холинорецепторы снижают высвобождение ацетилхолина;
- м4-холинорецепторы — в сердце, стенке легочных альвеол, ЦНС;
- м5-холинорецепторы — в ЦНС, в слюнных железах, радужной оболочке, в мононуклеарных клетках крови.

Мускариновые рецепторы несут в себе разнообразные функции. К ним относят сокраще-

ние гладкой мускулатуры, расширение сосудов, снижение частоты сердечных сокращений, повышение секреции желез, а также анальгезию и регуляцию температуры тела [4, 27, 28].

*Vasopressin V1a receptor (AVPR1A)* - рецептор для вазопрессина. Выполняет функции связывания пептидных гормонов, протеинкиназы C, регуляции роста клеток, регуляция концентрации ионов кальция в цитозоле, регуляция сердечного ритма, регуляция почечной экскреции натрия, регуляция системного артериального давления. Экспрессия РНК – печень, желчный пузырь, эндокринные железы. [14].

*Potassium channel subfamily K member 2 (KCNK2)* – белок-ионный канал, который способствует пассивному трансмембранному транспорту калия. Экспрессия гена не установлена, экспрессия ДНК – эндокринные железы. [15, 16].

*Voltage-gated potassium channel subunit Kv1.5 (KCNA5)* – рецептор, обеспечивающий, трансмембранный транспорт калия в возбудимых мембранах. Опосредует потенциал действия клеток сердечной мышцы предсердий, реполяризацию клеток во время потенциала действия клеток SA-узла. Экспрессия в легких, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе [17].

**Со стороны центральной и периферической нервной системы:** нарушение чувствительности, парестезии, онемение языка и губ, возбуждение ЦНС, беспокойство, головокружение, спутанность сознания, сонливость, нарушение сна, головная боль, двигательное беспокойство, эйфория, нистагм, потеря сознания, судороги, кома.

Данные эффекты обусловлены взаимодействием лидокаина с:

*Dopamine receptors (DRD)* - класс трансмембранных G-белок-связанных клеточных рецепторов, играющих важную роль в функционировании центральной нервной системы. Основной эндогенный лиганд-агонист этих рецепторов — дофамин. Дофаминовые рецепторы участвуют в процессах мотивации, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов. Этот класс включает 4 типа рецепторов: D1 (DRD1), D2 (DRD2), D3 (DRD3), D4 (DRD4) Экспрессия генов происходит в головном мозге [4, 18].

*Opioid receptors (delta, kappa, mu) (OPRD, OPRM1)* – рецепторы нервной системы, регулирующие болевые ощущения в организме. Активация данных рецепторов вызывает анальгезию, седативный эффект, а также психомиметические эффекты [30].

**Со стороны органа зрения:** нарушение зрения, нечеткость зрения, диплопия, нистагм, мелькание мушек перед глазами, расширение зрачков, светобоязнь, обратимая слепота, конъюнктивит.

Рецепторы, влияющие на данные побочные эффекты:

*Aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1)* – белок из семейства альдегиддегидрогеназ. Является ферментом основного окислительного пути метаболизма алкоголя. Участвует в окислении ретинальдегида в ретиноевую кислоту. Связывает свободный ретиналь и ретинол-связывающий белок, связанный с сетчаткой. Поддерживает прозрачность роговицы. Экспрессия гена – желудочно-кишечный тракт, почки [21, 22].

*Carbonic anhydrase II (CA2)* – необходим для дифференцировки остеокластов, участвует в процессе резорбции костей. Участвует в регуляции выделения жидкости в переднюю камеру глаза. Экспрессия гена – головной мозг, желудочно-кишечный тракт, печень и желчный пузырь [19, 20].

**Со стороны органа слуха:** слуховые нарушения, шум в ушах, гиперacusia;

**Психические нарушения:** анорексия, раздражительность, беспокойство, галлюцинации, депрессии, ощущение тревоги, нарушения сна, состояние возбуждения;

*Cannabinoid receptor (CNR1)* – входит в состав каннабиноидной системы, которая участвует в различных физиологических процессах (аппетит, болевые ощущения, настроение и память). Экспрессия гена – жировая ткань, эндокринные железы, головной мозг [23].

*Monoamine oxidase (MAO)* - семейство ферментов, которые катализируют окисление моноаминов, используя кислород для отщепления их аминогруппы. Они обнаружены связанными с внешней мембраной митохондрий в большинстве типов клеток организма. MAO осуществляют инактивацию нейротрансмиттеров. Увеличение или уменьшение MAO в организме связаны с шизофренией, депрессией, синдромом дефицита внимания, мигренью. Экспрессия генов осуществляется в нейронах и астроглии головного мозга, а также в печени, эндотелии легочных сосудов, желудочно-кишечном тракте и плаценте [24, 25].

*Monoamine transporters; dopamine (SLC6A3)* – интегральный мембранный белок, выполняющий функцию переносчика норадреналина, моноаминов, дофамина. Удаляет дофамин из синаптической щели, тем самым прерывая сигнал нейротрансмиттера [26].

*Neuropeptide Y receptor (NPY1-R, NPY2-R)* – рецепторы, связанные с G-белком класса А. Ак-

тивируются пептидными гормонами – нейропептидом Y, пептидом YY, полипептидом поджелудочной железы. Участвуют в управлении разнообразными поведенческими процессами, включая аппетит, циркадный ритм и тревогу [29].

**Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** ринит, одышка, затрудненное дыхание, ощущение удушья, угнетение дыхания, бронхоспазм, паралич дыхательных мышц, респираторный паралич (чаще развивается при субарахноидальной анестезии), остановка дыхания;

*Cysteinyl leukotriene receptor 1 (CYSLTR1)* - рецептор, опосредующий бронхоконстрикцию. Стимуляция данного рецептора приводит к сокращению и пролиферации гладких мышц бронхов, отеку, миграции эозинофилов и повреждению слизистого слоя. Экспрессия гена – легкие, котный мозг, кожа, желудочно-кишечный тракт [4].

**Со стороны пищеварительного тракта:** тошнота, рвота, непровольная дефекация, боль в животе;

*Cholecystokinin A receptor (CCKAR)* - рецептор для холецистокинина. Опосредует рост поджелудочной железы и секрецию ферментов, сокращение гладких мышц желчного пузыря и желудка. Модулирует пищевое и индуцированное допамином поведение в центральной и периферической нервной системе. Экспрессия РНК – печень, желчный пузырь, костный мозг [4, 31].

*Cyclooxygenase (PTGS)* – рецепторы, участвующие в синтезе простаноидов из арахидоновой кислоты. К ним относят простагландины, простаглицлины, тромбоксаны. Существует две изоформы циклооксигеназы – COX-1 (PTGS1) и COX-2 (PTGS2).

- COX-1(PTGS1) - способствует выработке естественной слизистой оболочки, которая защищает внутренний слой желудка и способствует снижению секреции кислоты и снижению содержания пепсина. ЦОГ-1 обычно присутствует во многих областях тела, включая не только желудок, но и любой участок воспаления. Экспрессия гена – кожа, костный мозг и лимфоидные ткани, женские эндокринные железы.
- COX-2 (PTGS2) - не экспрессируется при нормальных условиях в большинстве клеток, но повышенные уровни обнаруживаются при воспалении [32].

*Neurokinin 1 receptor (NK1R)* – рецептор для нейрокинина 1 (тахикинина 1, вещества P). Стимулирует моторику пищевода, желудка, кишечника, панкреатическую секрецию и секрецию

слизистых желёз. Ингибирует секрецию желчи и соматостатина. Оказывает сосудорасширяющее действие, увеличивает капиллярную проницаемость, способствует дегрануляции тучных клеток, активирует синтез и высвобождение медиаторов воспаления, вызывает сокращение гладкой мускулатуры. Экспрессия гена осуществляется в головном мозге, легких, коже, желудочно-кишечном тракте [33].

*Histamine H2 receptor (HRH2)* – опосредует секрецию соляной кислоты желудком, регулирует моторику желудочно-кишечного тракта, кишечную секрецию. Экспрессия гена осуществляется в желудочно-кишечном тракте [4, 34].

**Со стороны мочевыделительной системы:** непровольное мочеиспускание;

**Со стороны иммунной системы:** реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек, генерализованный эксфолиативный дерматит, анафилактический шок, угнетение иммунной системы.

*Cathepsin G (CTSG)* – участвует в процессе образования ангиотензина, клеточного белка, вызывает дегрануляцию нейтрофилов, осуществляет регуляцию иммунного ответа, антибактериальное действие. Экспрессия гена – костный мозг и лимфоидные ткани [35].

*C-C chemokine receptor (CCR)* – интегральные мембранные белки, которые специфически связываются и реагируют на цитокины семейства СС-хемокинов.

- тип 2 (CCR2) - был идентифицирован на поверхности моноцитов, активированных Т-клеток памяти, В-клеток и базофилов у людей, а также в перитонеальных макрофагах у мышей.
- тип 4 (CCR4) - экспрессируется на Th2 Т-лимфоцитах и активируется активацией рецептора Т-клеток.
- тип 5 (CCR5) - экспрессируется на нескольких типах клеток, включая дендритные клетки периферической крови, гематопоетические клетки- предшественники CD34 + и некоторые активированные лимфоциты Th1 / памяти. Этот рецептор четко определен как основной корецептор, участвующий в восприимчивости к инфекции и заболеванию ВИЧ-1 [36, 37].

*Histamine H1 receptor (HRH1)* – рецептор, активирующийся биогенным амином гистамином. H1-гистаминовые рецепторы опосредует сокращение гладких мышц, увеличение проницаемости капилляров вследствие сокращения терминальных венул и высвобождение катехоламинов

из мозгового вещества надпочечников, а также опосредует нейротрансмиссию в центральной нервной системе. Экспрессия гена осуществляется в печени, почках, желудочно-кишечном тракте [4, 38].

*Interleukin-8 receptor beta (CXCR2)* - высокоаффинный рецептор к интерлейкину - 8. Опосредует биологические процессы острого воспалительного ответа на антигенный стимул, развитие среднего мозга, нейтрофильный хемотаксис, ангиогенез, регуляцию проницаемости сосудов. Экспрессия гена осуществляется в костном мозге и лимфоидных тканях.

*Interleukin-8 receptors (CXCR1)* опосредует С-С хемокиновое связывание, активность хемокинового рецептора, хемотаксис дендритных клеток, нейтрофильный хемотаксис, нейтрофильную дегрануляцию, регуляция концентрации ионов кальция в цитозоле. Экспрессия происходит во многих органах и тканях, наибольшая - в костном мозге и лимфоидных тканях [4, 39].

*Leukocyte elastase (ELANE)* – протеаза, выделяемая нейтрофилами и макрофагами, а также локализуемая во внеклеточных ловушках нейтрофилов. Гидролизует белки внутри специализированных нейтрофильных лизосом, называемых азурофильными гранулами, а также белки внеклеточного матрикса после высвобождения белка из активированных нейтрофилов. Лейкоцитарная эластаза разрушает белок А внешней оболочки (OmpA) кишечной палочки, а также факторы вирулентности бактерий *Shigella*, *Salmonella* и *Yersinia*. Экспрессия осуществляется в костном мозге и лимфоидных тканях [40, 41].

*MAP kinase p38 alpha (MAPK14)* - широко экспрессируемый ген, участвующий в регуляции клеточных реакций на стресс, а также осуществляет контроль за пролиферацией и выживаемостью клеток. Наиболее значимые функции гена заключаются в участии в ангиогенезе, процессах апоптоза, клеточном ответе на ионизирующее излучение, дифференцировке хондроцитов, окисление жирных кислот, клеточном ответе на вирусы, развитии плаценты, регуляция секреции цитокинов, участие в иммунном ответе. Экспрессия - в головном мозге, печени, эндокринных железах [42, 43].

*Serotonin 2 (5-HT<sub>2</sub>) receptor (HTR2C)* – рецепторы, связывающиеся с эндогенным нейромедиатором серотонином. Регулирует гормональную функцию гипофиза, повышает проницаемость сосудов, усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивает содержание эозинофилов в крови, усиливает деграну-

ляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов аллергии и воспаления, усиливает перистальтику кишечника. Экспрессия РНК – в головном мозге [44, 45].

Также лидокаин связывается с другими рецепторами, которые влияют на различные клеточные механизмы, а также на метаболизм лекарственного средства в организме.

К этим рецепторам относят:

*Calcitonin receptor (CALCR)* – рецептор для кальцитонина. Экспрессия гена осуществляется в головном мозге, желудочно-кишечном тракте, почках и мочевом пузыре. Участвует с метаболизме кальция в организме [46].

*Cholinesterase (ACHE, BCHE)* – рецепторы к холинэстеразам. Холинэстеразы – ферменты класса гидролаз, осуществляющие расщепление сложных эфиров холина на холин и кислотные компоненты. В тканях человека существует 2 вида данного фермента: ацетилхолинэстераза («истинная» холинэстераза), которая преимущественно находится в нервной ткани (в области постсинаптических мембран), скелетных мышцах и в низкой концентрации в эритроцитах; и сывороточная бутирилхолинэстераза (псевдохолинэстераза), которая синтезируется в печени, поджелудочной железе, секретируется печенью в кровь. При инактивации ацетилхолинэстеразы происходит чрезмерное накопление в нервной клетке ацетилхолина, что приводит к блокированию передачи нервных импульсов [47, 48].

*Cytochrome P450 (CYP450)* - группа ферментов, расположенных в гепатоцитах печени и кишечнике и выполняющих функцию окисления различных чужеродных органических соединений, лекарственных средств, а также эндогенных веществ, участвующих в синтезе стероидных гормонов, желчных кислот, холестерина и др [49].

*Glucocorticoid receptor (NR3C1)* – рецептор, опосредующий действие глюкокортикоидных гормонов. Рецептор является белком, перемещающимся между цитоплазмой и ядром при связывании с его лигандом глюкокортикоидом, и модулирует скорости транскрипции генов, чувствительных к глюкокортикоидам в ядре. Глюкокортикоиды регулируют множество физиологических процессов, включая промежуточный метаболизм, иммунную функцию, рост скелета, сердечно-сосудистую [50, 51].

*Estrogen receptors (ESR)* – группа белков, которые активируются гормоном эстрогеном. Эстроген осуществляет рост, развитие и физиологические функции репродуктивной системы. Существуют две разные формы рецептора эстрогена,

обычно называемые  $\alpha$  и  $\beta$ , каждая из которых кодируется отдельным геном.

- Estrogen receptor alpha (ESR1) экспрессируется в эндометрии, яичниках, гипоталамусе.
- Estrogen receptor beta (ESR2) экспрессируется в почках, головном мозге, сердце, легких [52].

*HMG-CoA reductase (HMGCR)* – рецептор, участвующий в метаболизме холестерина. Катализирует превращение HMG-CoA в мевалоновую кислоту, необходимую стадию в биосинтезе холестерина. Экспрессия гена - в головном мозге, желудочно-кишечном тракте, печени, костном мозге [4, 53].

*Matrix metalloproteinase (MMP)* – семейство цинковых металлопротеиназ, участвующие в обмене белков межклеточного матрикса. Секретируются фибробластами, хондроцитами, эпителиальными клетками.

- Matrix metalloproteinase 1 (MMP1) - расщепляет коллагены I, II, III и VI типов.
- Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) - осуществляет локальный протеолиз внеклеточного матрикса и миграцию лейкоцитов, остеокластическую резорбцию кости. Расщепляет коллаген IV и V типа. Разлагает фибронектин.
- MMP13 - разрушает коллаген 2 типа [54, 55].

*Melanocortin receptor* – рецептор для меланокортимстимулирующего гормона. Экспрессия гена – в головном мозге.

- MC3R - рецептор меланокортина 3 экспрессируется в центральной нервной системы и периферических тканях, участвует в энергетическом гомеостазе.
- MC4R - рецептор меланокортина 4 преимущественно экспрессируется в центральной нервной системе и регулирует прием пищи, а также половую функцию.
- MC5R - рецептор меланокортина 5 экспрессируется в многочисленных периферических тканях человека и в основном участвует в эндокринной функции, в частности в секреции сальных желез [56].

*Protein kinase C alpha (PRKCA)* – ген, участвующий в пролиферации клеток, апоптозе, онкогенезе, ангиогенезе. Опосредует транскрипцию ДНК и РНК, клеточный ответ на стимулы стероидных гормонов. Экспрессируется в головном мозге, эндокринных железах, почках [57].

*Receptor protein-tyrosine kinase erbB-2 (ERBB2)* – рецептор для протеин-тирозинкиназы. Регулирует рост и стабилизацию периферических микротрубочек клеточного цитоскелета. Участвует в транскрипции генов рРНК и РНК Pol

I, а также усиливает синтез белка и рост клеток. Экспрессия гена – легкие, почки, кожа [58].

*Serum albumin (ALB)* – глобулярный сывороточный белок, синтезируемый преимущественно в печени. Основные функции – поддержание онкотического давления плазмы, транспорт различных эндогенных и экзогенных веществ (билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, ионов кальция, цинка, лекарственных средств) [59].

*Sigma opioid receptor (SIGMAR)* – рецептор, отвечающий за гибель клеток в ответ на перекись водорода, гомотримеризацию белка, регуляцию апоптотического действия нейронов. Экспрессия – головной мозг, печень и желчный пузырь, яичники [60].

*Thromboxane-A synthase (TBXAS1)* – рецептор, участвующий в циклооксигеназном пути. Экспрессируется в головном мозге, легких, костной мозге и лимфоидных тканях [4].

*Tyrosine-protein kinase (FYN)* - нерцепторная тирозин-протеинкиназа, которая играет роль во многих биологических процессах, включая регуляцию клеточного роста и выживания, клеточную адгезию, опосредованную интегрином, передачу сигналов, ремоделирование цитоскелета, подвижность клеток, иммунный ответ. Экспрессия гена – костный мозг и лимфоидные ткани, головной мозг. [61].

*Vascular endothelial growth factor receptor 1 (FLT1)* – рецептор к тирозин-протеинкиназе, которая играет важную роль в развитии эмбриональной сосудистой системы, регуляции ангиогенеза, выживании клеток, миграции клеток, функции макрофагов, хемотаксисе. Экспрессия - в женских эндокринных железах, в мышцах, в головном мозге [62].

*Vasoactive intestinal polypeptide receptor 1 (VPAC 1)* - рецептор для вазоактивного интестинального полипептида (VIP) – нейропептидного гормона. Располагается в желудке, поджелудочной железе, тонком и толстом кишечнике. Активность данного рецептора опосредуется G-белками, которые активируют аденилатциклазу. Экспрессируется в головном мозге, печени, легких. VIP участвует в расслаблении гладких мышц кровеносных сосудов, усиливает желудочную, панкреатическую, кишечную секрецию [63].

*Caspase-1 (CASP1)* - протеаза, которая расщепляет бета IL-1 между Asp и Ala, высвобождая зрелый цитокин, который участвует в различных воспалительных процессах, способствует апоптозу. Экспрессия гена осуществляется в легких, желудочно-кишечном тракте, печени [64].

*Chromobox protein homolog 1 (CBX1)* – белок, участвующий в связывании хроматина, гистон-метилтрансферазы, клеточном ответе на стимул повреждения ДНК. Экспрессируется в головном мозге, печени, легких [65].

*Chymotrypsin C (CTRC)* – фермент, обладающий химотрипсиноподобной протеазной активностью. Участвует в расщеплении пептидных связей с помощью реакции гидролиза. Экспрессия гена - в поджелудочной железе [66].

*Flap endonuclease 1 (FEN1)* - белок из семейства эндонуклеаз XPG / RAD2. Является необходимым белком для бесклеточной репликации ДНК. Экспрессируется в эндокринных железах, легких, желудочно-кишечном тракте [67].

*Geminin (GMNN)* - белок, регулирующий клеточный цикл. Ингибирует репликацию ДНК, связываясь с фактором репликации ДНК Cdt1, предотвращая включение белков поддержания минихромосомы в комплекс перед репликацией. Кодируемый белок экспрессируется во время фаз S и G2 клеточного цикла и разлагается анафазо-стимулирующим комплексом во время метафазно-анафазного перехода. Повышенная экспрессия этого гена может играть роль в нескольких злокачественных новообразованиях, включая рак толстой кишки, прямой кишки и рак молочной железы. Экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, печени, яичках [68].

*Histone-lysine N-methyltransferase, H3 lysine-9 specific 3 (EHMT2)* – фермент гистоновой метилтрансферазы, Экспрессия гена в яичках, эндометрии, эндокринных железах [69].

*Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic (IDH1)* – фермент, катализирующий обратимое окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием  $\alpha$ -кетоглутарата ( $\alpha$ -KG) как части цикла TCA в метаболизме глюкозы и восстановление никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP<sup>+</sup>) до восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH).

Поскольку  $\alpha$ -KG и NADPH функционируют в процессах клеточной детоксикации в ответ на окислительный стресс, IDH1 также косвенно участвует в уменьшении окислительного повреждения. Экспрессия гена - эндокринные железы, печень, почки [70].

*Leukocyte common antigen (PTPRC)* - белок из семейства тирозиновых протеинфосфатаз. Тирозиновые протеинфосфатазы являются компонентами сигнальных путей клетки, регулирующих рост, дифференцировку, митотический цикл и злокачественное перерождение клетки, а также регулятором передачи сигнала от T- и

B-клеточных рецепторов антигена. Экспрессия - в костном мозге [71].

*Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic (IDH1)* – фермент, катализирующий обратимое окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием  $\alpha$ -кетоглутарата ( $\alpha$ -KG) в метаболизме глюкозы. Участвует в процессах клеточной детоксикации в ответ на окислительный стресс. Также участвует в регуляции секреции инсулина, индуцированной глюкозой. Экспрессия гена осуществляется в эндокринных железах, желчном пузыре, печени, почках [72].

*Malate dehydrogenase cytoplasmic (MDH1)* – фермент, катализирующий окисление S-малата (L-яблочная кислота) до оксалоацетата (щавелевоуксусной к-ты). Участвует в глюконеогенезе, цикле трикарбоновых кислот. Экспрессируется в головном мозге, почках, печени, желудочно-кишечном тракте [4, 73].

*Microtubule-associated protein tau (MAPT)* - белок, способствующий сборке и стабильности микротрубочек, которые входят в состав цитоскелета клетки, регулирует их полимеризацию и деполимеризацию, а также участвует в установлении и поддержании нейрональной полярности. Экспрессируется в головном мозге, почках, жировой ткани [74, 75].

*Mitogen-activated protein kinase (MAPK1)* - протеинкиназа, специфичная для аминокислот серина и треонина. Участвует в направлении клеточных реакций на разнообразные стимулы, такие как осмотический стресс, тепловой шок и провоспалительные цитокины. Регулируют функции клеток, включая пролиферацию, экспрессию генов, дифференцировку, митоз, выживание клеток и апоптоз. Экспрессия гена – в головном мозге, эндокринных железах, печени [76].

*Multidrug and toxin extrusion protein 1 (SLC47A1)* – белок, относящийся к семейству транспортеров МАТЕ, выполняющий функцию выделения эндогенных и экзогенных токсичных электролитов через мочу и желчь. Экспрессия гена – в эндокринных железах, почках, желудочно-кишечном тракте [77].

*P-glycoprotein 1 (ABCB1)* - мембранный белок, обеспечивающий перенос многих веществ, таких как липиды, стероиды, пептиды, билирубин и других через мембрану клетки. Экспрессируется в печени, головном мозге, эндокринных железах [78].

*Prelamin-A/C (LMNA)* - белки, являющиеся компонентами ядерной пластинки волокни-

стого слоя на нуклеоплазматической стороне внутренней ядерной мембраны, которая, обеспечивает основу для ядерной оболочки и может также взаимодействовать с хроматином. Играть важную роль в ядерной сборке, организации хроматина, ядерной мембране и динамике теломера. Необходимы для нормального развития периферической нервной системы и скелетных мышц. Экспрессия гена – головной мозг, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт [79].

*Serine/threonine protein phosphatase 2B catalytic subunit, alpha isoform (PPP3CA)* – рецептор к кальций-зависимой кальмодулин-стимулированной протеинфосфатазе, которая играет существенную роль в трансдукции внутриклеточных Ca<sup>2+</sup> -опосредованных сигналов. Опосредует транспорт ионов кальция, клеточную адгезию, эндоцитоз, регенерацию скелетной мышечной ткани. Экспрессия гена – головной мозг, почки, костный мозг [80].

*Sodium channel alpha subunits (SCN)* - этот белок опосредует проницаемость возбудимых мембран для ионов натрия. Предполагая открытые или закрытые конформации в ответ на разницу напряжения на мембране, белок образует натрий-селективный канал, через который ионы Na<sup>+</sup> могут проходить в соответствии с их электрохимическим градиентом. Экспрессия гена не установлена, экспрессия РНК – в мышечных тканях.

(*SCN2A*) - опосредует зависящую от напряжения проницаемость для ионов натрия возбудимых мембран. Предполагая открытые или закрытые конформации в ответ на разницу напряжения на мембране, белок образует натрий-селективный канал, через который могут проходить ионы Na<sup>+</sup> в соответствии с их электрохимическим градиентом

(*SCN3A*) - в эндокринных клетках поджелудочной железы необходим как для глюкагона, так и для индуцированной глюкозой секреции инсулина [81].

*Solute carrier family 22 member 1 (SLC22A1)* – рецептор, обеспечивающий трансмембранный транспорт ЛС, поддержание трансмембранного электрохимического градиента [82].

*Sphingomyelin phosphodiesterase (SMPD1)* - лизосомальный фермент, расщепляющий мембранный липид сфингомиелин на фосфатидилхолин и церамид. Недостаточность фермента приводит к значительному накоплению липидов в лизосомах, что вызывает заболевания, известные как болезнь Ниманна-Пика. Существует 5 форм фермента: кислая сфингомиелиназа (SMPD1), нейтральные (SMPD2, SMPD3) и кислая сфин-

гомиелиназа-подобные (SMPDL3A, SMPDL3B). Экспрессия гена не установлена, экспрессия РНК – печень, желчный пузырь, почки [83].

*Epidermal growth factor receptor erbB1 (EGFR)* - трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста. Относится к семейству рецепторов ErbB, в частности к подсемейству тирозинкиназных рецепторов (обладающих внутренней тирозинкиназной активностью): EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) и Her 4 (ErbB-4). Мутации рецептора, приводящие к гиперэкспрессии или повышению активности, могут являться причиной раковых заболеваний. Экспрессия гена – в плаценте, печени, почках [84].

### Выводы

Проанализировав базу данных берлинского университета, можно сделать вывод о том, что генетические особенности пациента могут определять различный фармакологический ответ на лекарственное средство, таких как неэффективность лекарственного средства, побочные эффекты, а также другие эффекты.

В структуре генов, кодирующих белки - рецепторы, могут быть различные изменения, такие как замена одного нуклеотида на другой, вставка или «выпадение» одного нуклеотида, которые увеличивают или снижают активность или количество белков. Существование такого полиморфизма в том или ином гене, может определять генетически обусловленный индивидуальный фармакологический ответ лекарственного средства.

Активируя или инактивируя тот или иной рецептор, лидокаин может вызывать различные нежелательные реакции, так при активации адренергических alpha-2a и beta-2 происходит вазодилатация, снижение артериального давления, расширение бронхиол.

Взаимодействие с нейрокининовыми рецепторами, рецепторами МАО может вызывать различные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы. К ним относят: угнетение или возбуждение ЦНС, эйфория, светобоязнь, головная боль, головокружение, шум в ушах, диплопия, нарушение сознания, мышечные подергивания, дезориентация, судороги.

При ингибировании рецептора к циклооксигеназе-2, лидокаин оказывает противовоспалительный эффект.

Действуя на рецепторы к интерлейкину 8, протеинкиназе C alpha, эстрогеновые рецепторы,



лидокаин может вызвать различные нарушения в развитии головного мозга, сердца, репродуктивной системы. Поэтому применение лидокаина ограничено у беременных и детей.

Взаимодействуя с Н1 – гистаминовыми рецепторами, вызывает аллергические реакции.

Воздействуя на опиоидные, мускариновые, дофаминовые, рецепторы, лидокаин может оказывать обезболивающий эффект.

Лидокаин обладает антибактериальным эффектом, активируя лейкоцитарную эластазу, которая разрушает факторы вирулентности

некоторых бактерий (*E.coli*, *Shigella*, *Salmonella* и др.).

### Заключение

Необходимо разрабатывать и внедрять в клиническую практику методы определения предрасположенности конкретного пациента к повышенной чувствительности к местным анестетикам. Это позволит индивидуально подходить к выбору лекарственного средства и его дозировке, что поможет свести к минимуму нежелательные побочные реакции.

### Литература

1. Хайтов Р.М. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей. МЕДпресс-информ. 2002: 624.
2. Sheth S., Brito R., Mukherjea D. et al. Adenosine Receptors: Expression, Function and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(2): 2024–2052.
3. Chen J., Eltzschig H.K., Fredholm B.B. Adenosine receptors as drug targets — what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Apr; 12(4): 265–286.
4. Gaudet P., Livstone M.S., Lewis S.E. et al. Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium. *Brief. Bioinformatics.* 2011; 12: 449–462.
5. Uberti M.A., Hall R.A., Minneman K.P. Subtype-specific dimerization of alpha 1-adrenoceptors: effects on receptor expression and pharmacological properties. *Mol. Pharmacol.* 2003; 64: 1379–1390.
6. Li C., Fan Y., Lan T.N. et al. Rab26 modulates the cell surface transport of alpha2-adrenergic receptors from the Golgi. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 42784–42794.
7. Ying L., Xiao L., Hong Y. Angiotensin II type-2 receptor-specific effects on the cardiovascular system. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012; 2(1): 56–62.
8. Nouet S., Amzallag N., Li M. et al. Trans-inactivation of receptor tyrosine kinases by novel angiotensin II AT2 receptor-interacting protein, ATIP. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 28989–28997.
9. Savoia C., Touyz R.M., Volpe M. et al. Angiotensin type 2 receptor in resistance arteries of type 2 diabetic hypertensive patients. *Hypertension.* 2007; 49: 341–346.
10. Schulman I.H., Zhou M.S., Raj L. Cross-talk between angiotensin II receptor types 1 and 2: potential role in vascular remodeling in humans. *Hypertension.* 2007; 49: 270–271.
11. Chen Z., Deddish P.A., Minshall R.D. et al. Human ACE and bradykinin B2 receptors form a complex at the plasma membrane. *FASEB J.* 2006; 20: 2261–2270.
12. AbdAlla S., Lothar H., Quitterer U. AT1-receptor heterodimers show enhanced G-protein activation and altered receptor sequestration. *Nature* 2000; 407: 94–98.
13. Janet J., Anthony P. Endothelin Receptors and Their Antagonists. *Semin Nephrol.* 2015; 35(2): 125–136.
14. Guasti L., Crociani O., Redaelli E. et al. Identification of a posttranslational mechanism for the regulation of hERG1 K<sup>+</sup> channel expression and hERG1 current density in tumor cells. *Mol. Cell. Biol.* 2008; 28: 5043–5060.
15. Kang Y., Guo J., Yang T. et al. Regulation of the human ether-a-go-go-related gene (hERG) potassium channel by Nedd4 family interacting proteins (Ndfips). *Biochem. J.* 2015; 472: 71–82.
16. Kim S., Young L., Gonen D. et al. Transmission disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism. *Mol. Psychiatry.* 2002; 7: 503–507.
17. Plant L., Zuniga L., Araki D. et al. SUMOylation silences heterodimeric TASK potassium channels containing K2P1 subunits in cerebellar granule neurons. *Sci. Signal.* 2012; 5: RA84–RA84.
18. Bockenhauer D., Zilberberg N., Goldstein S. KCNK2: reversible conversion of a hippocampal potassium leak into a voltage-dependent channel. *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 486–491.
19. Williams C., Hu N., Shen W. et al. Modulation of the human Kv1.5 channel by protein kinase C activation: role of the Kvbeta.1.2 subunit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 545–550.
20. Kou J., Yoshimura M. Isoform-specific enhancement of adenylyl cyclase activity by n-alkanols. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007; 31: 1467–1472.
21. Alvarez B.V., Vilas G.L., Casey J.R. Metabolon disruption: a mechanism that regulates bicarbonate transport. *EMBO J.* 2005; 24: 2499–2511.
22. Briganti F., Mangani S., Scozzafava A. Carbonic anhydrase catalyzes cyanamide hydration to urea: is it mimicking the physiological reaction? *Chem.* 1999; 4: 528–536.
23. Morgan C., Hurley T. Development of a high-throughput in vitro assay to identify selective inhibitors for human ALDH1A1. *Chem. Biol. Interact.* 2015; 234: 29–37.
24. Koch M., Harteis S., Blank I. et al. Structural, biochemical, and computational studies reveal the mechanism of selective aldehyde dehydrogenase 1A1 inhibition by cytotoxic duocarmycin analogues. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2015; 54: 13550–13554.
25. Chen J., James X., Jewell P. et al. Similar in vitro pharmacology of human cannabinoid CB1 receptor variants expressed in CHO cells. *Brain Research.* 2008; Volume 1238: 36–43.
26. Gawska H., Fitzpatrick P. Structures and Mechanism of the Monoamine Oxidase Family. *Biomol Concepts.* 2011; Oct 1; 2(5): 365–377.
27. Bortolato M., Chen K., Shih J. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; Oct–Nov; 60(13–14): 1527–1533.
28. Aggarwal S., Mortensen O. Overview of Monoamine Transporters. *Curr Protoc Pharmacol.* 2017; Dec 20; 79: 12.16.1–12.16.17.
29. Young K.W., Channing D.R., Nahorski S.R. Effect of dimethylsphingosine on muscarinic M (3) receptor signalling in SH-SY5Y cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 402: 55–59.
30. Douglas S., Leeman S. Neurokinin-1 receptor: functional significance in the immune system in reference to selected

- infections and inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jan; 1217: 83-95.
31. Waldhoer M., Bartlett S., Whistler J. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem.* 2004; 73: 953-990.
32. Lee D.I., Zhu G., Sasaki T. et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature.* 2015; 519: 472-476.
33. Wank S.A. Cholecystokinin receptors. *Am J Physiol.* 1995; 269: 628-46.
34. Fitzpatrick F. Cyclooxygenase enzymes: regulation and function. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(6): 577-88.
35. Herzog H., Hort Y.J., Ball N.J. et al. Cloned human neuropeptide Y receptor couples to two different second messenger systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992; 89: 5794-5798.
36. I.J. Elenkov, E. Webster, D.A. Papanicolaou, et al. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J. Immunol.* 1998; 161: 2586-2593.
37. Burster T., Macmillan H., Hou T. et al. Cathepsin G: roles in antigen presentation and beyond. *Mol Immunol.* 2010; 47(4): 658-665.
38. Eduardo C., de Oliveira C., Massayo J. et al. CC Chemokine Receptor 5: The Interface of Host Immunity and Cancer. 2014; 19: 126954.
39. Zheng Y., Qin L., Zacarias O. et al. Structure of CC chemokine receptor 2 with orthosteric and allosteric antagonists. *Nature.* 2016: 458-461.
40. Wang K.Y., Arima N., Higuchi S. et al. Switch of histamine receptor expression from H2 to H1 during differentiation of monocytes into macrophages. *FEBS Lett.* 2000; 473: 345-348.
41. Ludwig A., Ehlert J.E., Flad H.D. et al. Identification of distinct surface-expressed and intracellular CXC-chemokine receptor 2 glycoforms in neutrophils: N-glycosylation is essential for maintenance of receptor surface expression. *J. Immunol.* 2000; 165: 1044-1052.
42. Ouriaghli F., Fujiwara H., Melenhorst J. et al. Neutrophil elastase enzymatically antagonizes the in vitro action of G-CSF: implications for the regulation of granulopoiesis. *Blood* 2003; 101: 1752-1758.
43. Papareddy P., Rydengard V., Pasupuleti M. et al. Proteolysis of human thrombin generates novel host defense peptides. *PLoS Pathog.* 2010; 6: e1000857-e1000857.
44. Reinhardt H.C., Hasskamp P., Schmedding I. et al. DNA damage activates a spatially distinct late cytoplasmic cell-cycle checkpoint network controlled by MK2-mediated RNA stabilization. *Mol. Cell.* 2010; 40: 34-49.
45. Webber J.L., Tooze S.A. Coordinated regulation of autophagy by p38alpha MAPK through mAtg9 and p38IP. *EMBO J.* 2010; 29: 27-40.
46. Knauer C.S., Campbell J.E., Chio C.L. et al. Pharmacological characterization of mitogen-activated protein kinase activation by recombinant human 5-HT2C, 5-HT2A, and 5-HT2B receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2009; 379: 461-471.
47. Cussac D., Boutet-Robinet E., Ailhaud M.C. et al. Agonist-directed trafficking of signalling at serotonin 5-HT2A, 5-HT2B and 5-HT2C-VSV receptors mediated Gq/11 activation and calcium mobilisation in CHO cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 594: 32-38.
48. Kuwasako K., Cao Y., Nagoshi Y. Characterization of the Human Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Subtypes Associated with Receptor Activity-Modifying Proteins. *Molecular Pharmacology* January 2004; 65 (1): 207-213.
49. Chilukuri N., Duysen E.G., Parikh K. Adenovirus-transduced human butyrylcholinesterase in mouse blood functions as a bioscavenger of chemical warfare nerve agents. *Mol. Pharmacol.* 2009; 76: 612-617.
50. Amitay M., Shurki A. The structure of G117H mutant of butyrylcholinesterase: nerve agents scavenger. *Proteins.* 2009; 77: 70-377.
51. Kim S.F., Huri D.A., Snyder S.H. Inducible nitric oxide synthase binds, S-nitrosylates, and activates cyclooxygenase-2. *Science* 2005; 310: 1966-1970.
52. Cho H., Park O., Park J. et al. Glucocorticoid receptor interacts with PNRC2 in a ligand-dependent manner to recruit UPF1 for rapid mRNA degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015; 112: E1540-E1549.
53. Vitellius G., Fagart J., Delemer B. Three novel heterozygous point mutations of NR3C1 causing glucocorticoid resistance. *Hum. Mutat.* 2016; 37: 794-803.
54. Deroo B.J., Kenneth S. Estrogen receptors and human disease. *Korach J Clin Invest.* 2006; Mar 1; 116(3): 561-570.
55. Istvan E.S., Palnitkar M., Buchanan S.K. et al. Crystal structure of the catalytic portion of human HMG-CoA reductase: insights into regulation of activity and catalysis. *EMBO J.* 2000; 9: 819-830.
56. Sorsa T., Tjäderhane L., Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis.* 2004; Nov; 10(6): 318.
57. Fujimoto N., Terlizzi J., Aho S. et al. Extracellular matrix protein 1 inhibits the activity of matrix metalloproteinase 9 through high-affinity protein/protein interactions. *Exp. Dermatol.* 2006; 15: 300-307.
58. Cai M., Hruby V. The Melanocortin Receptor System: A Target for Multiple Degenerative Diseases. *Curr Protein Pept Sci.* 2016; 17(5): 488-496.
59. Dobrikov M., Dobrikova E., Shveygert M. et al. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 4G1 (eIF4G1) by protein kinase C {alpha} regulates eIF4G1 binding to Mnk1. *Mol. Cell. Biol.* 2011; 31: 2947-2959.
60. Li L.Y., Chen H., Hsieh Y.H. et al. Nuclear ErbB2 enhances translation and cell growth by activating transcription of ribosomal RNA genes. *Cancer Res.* 2011; 71: 4269-4279.
61. Fanali G., di Masi A., Trezza V. et al. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med.* 2012; Jun; 33(3): 209-90.
62. Hayashi T., Su T. The sigma receptor: evolution of the concept in neuropsychopharmacology. *Curr Neuropharmacol.* 2005; Oct; 3(4): 267-80.
63. Paul M., Mukhopadhyay A. Tyrosine kinase - Role and significance in Cancer. *Int J Med Sci.* 2004; 1(2): 101-115.
64. Ahmad S., Hewett P., Autocrine B. et al. Autocrine activity of soluble Flt-1 controls endothelial cell function and angiogenesis. *Vasc. Cell.* 2011; 3:15.
65. van Rampelbergh J., Juarranz M., Perret J. et al. Characterization of a novel VPAC(1) selective agonist and identification of the receptor domains implicated in the carboxyl-terminal peptide recognition. *Br J Pharmacol.* 2000; Jun; 130 (4): 819-26.
66. Wang Y., Ning Y., Gao P. et al. Inflammasome activation triggers caspase-1-mediated cleavage of cGAS to regulate responses to DNA virus infection. *Immunity.* 2017; 46: 393-404.
67. Souza P., Volkel P., Trinel D. et al. The histone methyltransferase SUV420H2 and Heterochromatin Proteins HP1 interact but show different dynamic behaviours. *BMC Cell Biol.* 2009; 10: 41.
68. Zhou J., Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C mutations in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; Aug; 26(8): 1238-46.
69. Guo Z., Zheng L., Xu H. et al. Methylation of FEN1 suppresses nearby phosphorylation and facilitates PCNA binding. *Nat. Chem. Biol.* 2010; 6: 766-773.
70. Kim M., Jeong B., Lee J. et al. A repressor complex, AP4 transcription factor and geminin, negatively regulates expression

- of target genes in nonneuronal cells." *Kim Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103: 13074-13079.
71. Yu Y., Song C., Zhang Q. et al. Histone H3 lysine 56 methylation regulates DNA replication through its interaction with PCNA. *Mol. Cell* 2012; 46: 7-17
72. Demyashkin G., Nikitin P. IDH1- and IDH2-mutations in brain glial tumors - the new antioncogenic mechanism. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018; 118(4): 134-139.
73. Pradhan D., Morrow J. The spectrin-ankyrin skeleton controls CD45 surface display and interleukin-2 production. *Immunity*. 2002; 17: 303-315.
74. Dang L., White D., Gross S. et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009; 462: 739-744.
75. Tanaka T., Inazawa J., Nakamura Y. Molecular cloning and mapping of a human cDNA for cytosolic malate dehydrogenase (MDH1). *Genomics*. 1996; 32: 128-130.
76. Ma R., Zhan Y., Hong X. et al. Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017; Jun; 37(3): 307-312.
77. Yoshida H., Goedert M. Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by AMPK-related kinases. *J. Neurochem*. 2012; 120: 165-176.
78. Wortzel I., Seger R. The ERK cascade: distinct functions within various subcellular organelles. *Genes Cancer*. 2011; 2: 195-209.
79. Chen Y., Zhang S., Sorani M. et al. Transport of paraquat by human organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion family. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 322: 695-700.
80. Chen G., Duran G., Steger K. et al. Multidrug-resistant human sarcoma cells with a mutant P-glycoprotein, altered phenotype, and resistance to cyclosporins. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 5974-5982.
81. Renou L., Stora S., Yaou R. et al. Heart-hand syndrome of Slovenian type: a new kind of laminopathy. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 666-671.
82. Guasch A., Aranguren-Ibanez A., Perez-Luque R. et al. Calcineurin Undergoes a Conformational Switch Evoked via Peptidyl-Prolyl Isomerization. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0134569.
83. Ben-Shalom R., Keeshen C., Berrios K. et al. Opposing Effects on NaV1.2 Function Underlie Differences Between SCN2A Variants Observed in Individuals With Autism Spectrum Disorder or Infantile Seizures. *Biol. Psychiatry*. 2017; 82: 224-232.
84. Amphoux A., Vialou V., Drescher E. et al. Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain. *Neuropharmacology*. 2006; 50: 941-952.
85. Acuna M., Castro-Fernandez V., Latorre M. et al. Structural and functional analysis of the ASM p.Ala359Asp mutant that causes acid sphingomyelinase deficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 479: 496-501.
86. Lu C., Mi L., Grey M. et al. Structural evidence for loose linkage between ligand binding and kinase activation in the epidermal growth factor receptor. *Mol. Cell. Biol.* 2010; 30: 5432-5443.

#### Сведения об авторах:

Ходькова Юлия Викторовна – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. [yuliyakhadzskova@gmail.com](mailto:yuliyakhadzskova@gmail.com), тел. +375 29 57 66 444.

Янченко Владимир Вилиянович – доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК.

Поступила 6.02.2020 г.