

УДК 613.3:[615.214.31:547.875.4]:612.393.2:613.95/96

**ДОЛЖНЫ ПОТРЕБИТЕЛИ КОФЕИН-СОДЕРЖАЩИХ НАПИТКОВ ЗНАТЬ
ФАРМАКОКИНЕТИКУ КОФЕИНА?****Зайцева О.Е.***Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: olamz@mail.ru*

Во всем мире в последнее время отмечен рост регулярного употребления молодыми людьми напитков, содержащих кофеин. Кофеин – психоактивное вещество, способное вызывать лекарственную зависимость (МКБ-10, DSM-5). Основным источником кофеина для людей являются кофеин-содержащие напитки: кофе и чай у взрослых, Cola-содержащие напитки у детей и подростков. Среди детей, подростков и молодых взрослых людей стремительно увеличивается доля потребителей энергетических напитков и энергетических «выстрелов», нередко содержащих высокие дозы кофеина. Использование кофеина детьми и подростками без наличия медицинских показаний профессиональными врачебными сообществами не рекомендуется и не регулируется в большинстве государств мира. С возрастом потребление кофеина увеличивается. Регулярное потребление высоких доз кофеина (более 450 мг в день), увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических нарушений, остеопороза, спонтанных аборт, перекрестной сенсбилизации к никотину и другим психоактивным веществам. Поскольку в человеческой популяции существует широкий диапазон чувствительности к кофеину, знание потребителями кофеин-содержащих напитков особенностей фармакокинетики кофеина может помочь ограничить или прекратить его регулярное употребление.

Ключевые слова: кофеин, кофеин-содержащие напитки, энергетические напитки, энергетические «выстрелы», фармакокинетика кофеина

**HAVE TO KNOW CONSUMERS OF CAFFEINATED BEVERAGES ABOUT
PHARMACOKINETICS OF CAFFEINE?****Zaytseva O.E.***Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: olamz@mail.ru*

Regular use by young people of caffeinated beverages increased around the world at last time. Caffeine – a psychoactive substance that can cause drug addiction (ICD-10, DSM-5). The main source of caffeine for people are caffeine-containing drinks: coffee and tea in adults, Cola-containing drinks in children and adolescents. Among children, adolescents and young adults is rapidly increasing share of consumers of energy drinks and energy shots, often containing high doses of caffeine. Caffeine use in children and adolescents, which have no medical indications to its intake, did not recommend by professional communities of doctors, and not regulated in most countries in the world. With age, caffeine consumption increases. Regular consumption of high doses of caffeine (more than 450 mg a day) increases the risk of cardiovascular disease, neurological disorders, osteoporosis, spontaneous abortions, cross-sensitization to nicotine and other psychoactive drugs. There is a wide range of sensitivity to caffeine in human population. Knowledge for consumers of caffeinated beverages about the pharmacokinetics of caffeine can help to reduce or cancel its regular intake.

Keywords: caffeine, caffeinated beverages, energy drinks, energy shots, the pharmacokinetics of caffeine

Во всем мире в последнее время отмечен рост регулярного употребления молодыми людьми напитков, содержащих кофеин [22, 33, 44]. С 1977 г. на 70% увеличилось количество потребителей кофеина детского и подросткового возраста [44]. По данным National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES (2007–2010), в США более 50% детей от 2 до 5 лет, около 75% детей старше 5 лет и более 90% взрослых потребляют кофеин [2, 31, 35]. С возрастом потребление кофеина растет у людей от 2 до 54 лет (в возрасте 2–11 лет – 25 мг в день, в возрасте 12–17 лет – 50 мг в день, взрослые – более 200 мг в день) [18, 44]. Кофеин – психоактивное вещество, способное вызывать лекарственную зависимость (МКБ-10, DSM-5) [1, 11, 31]. Многие из регулярных потребителей кофеин-содержащих напитков не в состоянии уменьшить их прием, несмотря на повторяющиеся проблемы со здоровьем, сопровождающие ис-

пользование кофеина [31]. Считается, что регулярное употребление высоких доз кофеина (более 450 мг в день), увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических нарушений, остеопороза, спонтанных аборт, перекрестной сенсбилизации к никотину и другим психоактивным веществам [9, 31, 42, 44]. Использование кофеина детьми и подростками без наличия медицинских показаний профессиональными врачебными сообществами, в частности, Американской академией педиатрии – American Academy of Pediatrics (AAP) не рекомендуется и не регулируется в большинстве государств мира [16]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration – FDA) считает, что употребление 400 мг кофеина в день здоровыми взрослыми, как правило, не связано с опасными, отрицательными эффектами кофеина, но для детей безопас-

ный уровень потребления кофеина не установлен [16]. В проекте Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority – EFSA) отмечено, что в Европе разовые дозы кофеина до 200 мг и дневные дозы до 400 мг для взрослых людей (18–65 лет), для беременных женщин – дозы до 200 мг в день, для детей (3–10 лет) и подростков (10–18 лет) – дневные дозы 3 мг на кг массы тела в день не вызывают проблем безопасности [13]. По данным недавнего систематического обзора рандомизированных контролируемых испытаний, обсервационных исследований и руководящих принципов групп экспертов, определено, что дети и подростки должны ограничивать ежедневное потребление кофеина до 2,5 мг на кг массы тела в день [41].

Кофеин – алкалоид пуринового ряда, 1,3,7-триметилксантин, относящийся одновременно к двум фармакологическим группам: «Психостимуляторы» и «Аналептики», – содержится во многих пищевых продуктах и напитках: кофе, чае, какао-содержащих продуктах (какао, темный и молочный шоколад, шоколадные молоко, йогурт, торты, конфеты и др.), матэ, содовой воде (7-Up, Fanta, Tonic Water, Cola-содержащие напитки: Coca-Cola, Pepsi Cola, Afri Cola, Coke Zero и др.), энергетических (Red Bull, Adrenaline Rush и др.), некоторых алкогольных напитках, диетических добавках, замороженных десертах, чипсах, жевательных резинках и др. [1, 16, 46]. Как лекарство, кофеин входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Российской Федерации (РФ) [1]. В инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата кофеин-бензоата натрия (международное непатентованное наименование – кофеин) перечислены следующие показания: снижение умственной и физической работоспособности, сонливость, головная боль сосудистого генеза (в том числе мигрень), умеренная артериальная гипотензия, угнетение дыхания (в том числе при легких отравлениях наркотическими анальгетиками и снотворными лекарственными средствами, оксидом углерода, при асфиксии новорожденных), восстановление легочной вентиляции после использования общей анестезии, цилиохориоидальная отслойка у взрослых. К противопоказаниям по медицинскому применению кофеин-бензоата натрия относятся: гиперчувствительность (в том числе к другим ксантинам), тревожные расстройства (агорафобия, панические расстройства), органические заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе острый инфаркт миокарда, атеросклероз),

пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, артериальная гипертензия, нарушения сна, детский возраст до 12 лет (при терапии утомляемости, сонливости), детский возраст до 18 лет (для субконъюнктивального введения); с осторожностью: глаукома, повышенная возбудимость, пожилой возраст, эпилепсия и склонность к судорожным припадкам, беременность и период лактации. В Государственном реестре лекарственных средств РФ имеется 127 записей лекарственных препаратов (в основном комбинированных), содержащих кофеин, для лечения острых респираторных заболеваний, гриппа, кашля, мигрени, судорог, рвоты, для улучшения мозгового и периферического кровообращения [1]. Кофеина цитрат, который используется для лечения апноэ/брадикардии у недоношенных детей, в РФ не зарегистрирован [25]. В косметологии кофеин нашел широкое применение в качестве активного компонента для лечения целлюлита, проведения мезотерапии, в средствах для макияжа, для стимуляции кровообращения кожи и роста волос (шампуни, кремы, биологически активные добавки) [1]. Кроме того, кофеин используется в спортивной медицине для снижения веса и в качестве допинга [44]. 74% спортсменов элитного уровня сообщают о приеме кофеина до начала соревнований [15, 43]. В период соревнований Международный олимпийский комитет ограничивает использование спортсменами кофеина, фиксируя его предельно допустимый уровень в моче – 12 мкг/мл [8, 44].

Основными источниками кофеина, используемого в немедицинских целях, являются кофеин-содержащие напитки: для взрослых – кофе или чай, для детей и подростков – Cola-содержащие напитки [2, 18]. Потребители Cola-содержащих напитков (97% школьников и 93–98% студентов) часто имеют сложные отношения с дисфункцией сна, ожирением и кариесом зубов [22, 33, 44]. В последнее время в молодежной среде стремительно набирают популярность энергетические напитки («энергетики», «энергодринки», «энерготоники») и «энергетические выстрелы» («заряды энергии») [1, 2, 11, 39]. Под определением «энергетический напиток» обычно подразумевается безалкогольный напиток, содержащий, как правило, в качестве основного ингредиента кофеин, а также таурин, D-глюкуроно-γ-лактон, витамины и предлагаемый потребителю как «стимулятор для повышения физической работоспособности и увеличения энергии» [9]. Энергетические напитки могут быть средне- или сильногазированные, алкогольные

и безалкогольные, с сахаром и без [44]. Специализированным видом энергетического напитка являются энергетические «выстрелы» (energy shots). Энергетические напитки обычно продаются объемом от 10,2 мл до 720 мл (большинство в банках и бутылках по 240 или 480 мл), содержат от 0 до 14,5 мг кофеина/мл напитка, а энергетические «выстрелы» отличаются меньшим объемом от 4,2 мл до 249 мл, чаще в небольших флакончиках по 60 мл, в которых содержится от 0 до 23,8 мг кофеина/мл напитка [12]. Для сравнения, кофе содержит от 0,025 до 3,9 мг кофеина/мл напитка, содовая вода (включая Cola-содержащие напитки) от 0 до 0,63 мг кофеина/мл напитка, чай – от 0,017 до 0,625 мг кофеина/мл напитка [12, 28, 33, 39]. По функциональным составляющим энергетические «выстрелы» могут не отличаться от энергетических напитков, но они рассматриваются как концентрированные формы энергетических напитков, часто меньшей калорийности, которые могут быть выпиты одним глотком, что несет риски для здоровья ввиду быстрого (в отличие от медленного приема горячего кофе или чая) одномоментного приема большой дозы, в первую очередь, кофеина [9]. Целевой демографической группой «энергетиков» являются подростки, молодые люди от 18 до 34 лет, чаще мужского пола, ориентированные на экстремальные виды спорта, такие как альпинизм, парасейлинг, бейсджампинг и др. [24]. В настоящее время энергетические напитки употребляют 30–53 % взрослых людей [6, 9, 22, 32, 47]. В США с 1999 г. по 2010 г. отмечена значительная тенденция к увеличению потребления населением кофеин-содержащих энергетических напитков и кофе при снижении употребления содовой воды [2]. Несмотря на то что энергетические напитки не рекомендуются использовать детям до 18 лет, в разных странах мира их уже употребляют 2–40 % детей младше 10 лет, 41–82 % детей в возрасте от 10 до 18 лет [2, 9, 11, 22, 28, 39, 40]. По данным US National Poison Data System (NPDS) с 2010 по 2011 годы, из 1480 случаев отравлений безалкогольными энергетическими напитками: 50,7 % приходились на детей младше 6 лет; в 76,7 % – отравления были непреднамеренными; в 15,2 % – у пострадавших имелись неблагоприятные эффекты, связанные с токсичностью этих напитков, включая судороги, аритмии и тахипноэ [42].

Результаты эпидемиологических исследований, полученных преимущественно у здоровых взрослых людей, свидетель-

ствуют о широком диапазоне чувствительности к кофеину в популяции, которая может быть связана с полиморфизмом генов, участвующих в фармакодинамике и фармакокинетики кофеина [44]. Кофеин и особенно его водорастворимые соли после приема внутрь быстро и практически полностью (99 %) всасываются из желудочно-кишечного тракта (преимущественно в кишечнике). Темпы абсорбции кофеина возрастают с увеличением его дозы, и нет значимого эффекта первого прохождения [10]. На абсорбцию кофеина не влияют ни гендерные отличия, ни генетические особенности, ни болезни печени, ни прием пищи, лекарств, включая алкоголь [17]. После введения однократной пероральной дозы кофеина (4 мг/кг) максимальная концентрация (C_{max}) кофеина определяется в плазме крови через 15–45 мин и сохраняется около 2 часов [10, 17]. При употреблении кофеина в дозах от 1 до 2 мг/кг его концентрация у человека в крови достигает значений от 1 до 2 мкг/мл, при употреблении доз от 3 до 5 мг/кг – концентрация кофеина в сыворотке становится 5 мкг/мл [10]. Достижение и удержание C_{max} кофеина после принятого внутрь и внутривенного введения препарата примерно одинаковы. Считается, что большинство регулярных потребителей кофеина титруют свое потребление таким образом, чтобы поддерживать уровни кофеина в плазме, максимально увеличивающие положительные эффекты (повышение умственной работоспособности, ускорение времени реакции, увеличение двигательной активности, уменьшение утомления и сонливости) и минимизируют негативные, противоположные тем, которые изначально вызывает кофеин (ощущение усталости, сонливости, головная боль, тошнота, редко – рвота и т. д.), то есть связанные с симптомами отмены [44]. Распознавание поведенческих эффектов кофеина (например, повышение когнитивных функций, бдительности, времени реакции) у некоторых субъектов происходит уже в его дозах 10 мг [10]. Являясь липофильным веществом, кофеин быстро распределяется во всех жидкостях и тканях организма, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту и другие гистогематические барьеры, в норме, не накапливаясь в тканях или органах [17]. При употреблении кофеина женщиной в период беременности концентрация кофеина в ее крови и в крови и тканях плода уравниваются [4, 7, 14]. В период лактации у женщины кофеин выделяется с грудным молоком в концентрации приблизительно 75 % от содержания в плазме крови матери, в зависимости от

принятой ею дозы [9]. Объем распределения (Vd) кофеина составляет 0,64 л/кг, связь с белками плазмы крови около 17–36%. 98% кофеина подвергается биотрансформации в печени (деметируется, окисляется) с образованием метаболитов (параксантин, теобромин, теофиллин, 1,3,7-триметилмочевая кислота, 1-метилксантин (1X), 1-метилмочевая кислота (1U), 5-ацетиламино-6-формиламино-3-метилурацил (AFMU), 1,7-диметилмочевая кислота (17U)). Основным метаболитом кофеина в организме человека (70–80%) является параксантин (1,7-диметилксантин или 17X) [4, 36, 45]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кофеина у здоровых взрослых некурящих людей равен в среднем 4–5 ч, у беременных 10–20 ч, у доношенных новорожденных – около 80 ч, у недоношенных – 97,5 ч, у ребенка 7-месячного возраста достигает значений взрослого человека, у детей 6–13 лет – 2,3 ч [45]. По сравнению с кофеином параксантин, теобромин и теофиллин имеют более длительный $T_{1/2}$. Основными метаболитами кофеина в моче являются 17X, 1U, AFMU, 1X и 17U [7]. Кофеин и его метаболиты выводятся преимущественно почками, в неизменном виде у взрослых около 1–3%, у новорожденных – около 85% [4, 45].

К основным кофеин-метаболизирующим ферментам относятся: изофермент системы цитохрома P450 1A2 (CYP1A2), N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) и ксантиноксидаза (ХО), активность которых можно определить путем измерения уровней метаболитов кофеина в моче [10, 17]. CYP1A2 отвечает за более чем 95% первичного метаболизма кофеина [45]. Являясь модельным субстратом CYP1A2, кофеин используется в качестве лекарственного зонда для оценки активности этого фермента *in vivo* с использованием реакции 3 N-деметилирования – количественно основного пути окисления у человека [29, 45, 48]. У человека фермент CYP1A2 кодируется геном *CYP1A2* [48]. Ген *CYP1A2* находится в 15 хромосоме, локусе 15q24.1 [26]. Экспрессия и активность CYP1A2 может значительно (в 10–200 раз) отличаться у разных людей, что отражает генетически детерминированные различия в конститутивной и/или индуцибельной экспрессии гена *CYP1A2* [23, 48]. *CYP1A2* конститутивно экспрессируется на высоком уровне в печени и индуцируется в печени, легких, поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте и головном мозге [20]. У человека ген *CYP1A2* регулируется геном арил-углеводородного рецептора *AhR* [19, 27, 34, 48]. Повышение базального (конститутивного) уровня фермента CYP1A2 связано с полиморфизмом гена *AhR*, ко-

торый находится в 7 хромосоме, локусе 7p21.1 [3]. С полиморфизмом гена *CYP1A2* связаны некоторые различия в активности фермента CYP1A2, увеличивающие или уменьшающие его индуцибельность [48]. В настоящее время известно более 29 вариантов аллелей *CYP1A2* [14, 48]. *CYP1A2*1A* упоминается как дикий тип и определяет нормальную ферментативную активность. *CYP1A2*1F* связан с повышенной ферментативной индуцибельностью, в то время как *CYP1A2*1C*, *CYP1A2*1K* вызывают снижение индуцибельности фермента CYP [14, 48]. Около 10% населения в целом – это носители гена с повышенной ферментативной активностью, или «быстрые» метаболизаторы кофеина, которые, скорее всего, потребляют более 400 мг кофеина в день, в то время как люди с геном *CYP1A2*, кодирующим нормальную активность, являются «медленными» метаболизаторами кофеина, и которые, как правило, потребляют менее 100 мг кофеина в день [27]. Среди некурящих лиц частота встречаемости «медленных» метаболизаторов кофеина составляет у австралийцев – 5%, у японцев – 14%, у китайцев – 5% [48]. У азиатских и африканских народов обнаружена более низкая активность CYP1A2 по сравнению с кавказцами и европейцами [37, 48]. Например, активность фермента CYP1A2 у шведов в 1,54 раза выше, чем у корейцев [21, 48]. По сравнению с мужчинами, женщины имеют более низкую активность CYP1A2 [21, 38]. Снижение клиренса кофеина отмечено у женщин, использующих оральные контрацептивы, в отличие от женщин, не принимающих оральные контрацептивы [17, 21, 38, 45]. Сниженная активность фермента CYP1A2 в период беременности приводит к тому, что скорость метаболизма кофеина постепенно снижается и остается на низком уровне, вплоть до родов [1, 17].

Под действием различных факторов генетически детерминированная активность CYP1A2 может изменяться, замедляя или ускоряя метаболизм кофеина [4]. Индукция CYP1A2 активности была описана вследствие воздействия табакокурения, диетических факторов (полиароматические углеводороды, образующиеся при жарке мяса на гриле), некоторых лекарственных препаратов (рифампицин, ингибиторы протонной помпы) и др. [17, 21, 37, 45, 48]. Было показано, что ежедневное потребление трех чашек кофе повышает активность CYP1A2, и поэтому у лиц, злоупотребляющих приемом кофе, имеется более высокая активность CYP1A2 по сравнению с теми, кто пьет мало кофе [1, 4]. При заболеваниях печени активность CYP1A2 неодинакова:

при хроническом гепатите отмечено повышение активности CYP1A2, при циррозе – ее снижение [30]. Хинолоновые антибиотики, карбамазепин, изониазид, алкоголь, флувоксамин, сертралин, пароксетин, грейпфрутовый сок, имбирь, овощи семейства крестоцветных относятся к ингибиторам активности CYP1A2, в результате их использования замедляется метаболизм кофеина, удлиняется $T_{1/2}$ кофеина [17, 45, 48].

Кроме генов, вовлеченных в метаболизм и клиренс кофеина, характер его потребления, вероятно, также определяется влиянием генов, кодирующих некоторые подтипы аденозиновых рецепторов [5].

Знание потребителями кофеин-содержащих напитков особенностей фармакокинетики кофеина, определяющих его безопасные дозовые пределы в разных возрастных группах, может помочь понять межличностные различия в характере потребления, избежать негативных последствий для здоровья, ограничить или прекратить регулярное употребление этих напитков [4, 31, 45].

Список литературы

1. Зайцева О.Е., Фролов А.Л., Байрамгулов Ф.М., Зарудий Ф.С., Рахманова Р.Т., Шигаев Н.И., Максютова А.Ф., Салихова Г.Ф. Фармакогенетика алкоголя, кофеина, никотина у беременных и перинатальные риски: методические рекомендации МЗ РБ. – Уфа, 2013. – 30 с.
2. Ahluwalia N., Herrick K. Caffeine intake from food and beverage sources and trends among children and adolescents in the United States: review of national quantitative studies from 1999 to 2011. *Adv Nutr.* 2015; 6(1): 102–111.
3. AHR aryl hydrocarbon receptor. URL: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_AHR.html (дата обращения 20.03.15).
4. Arnaud M.J. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; (200): 33–91.
5. Baggott M.J., Childs E., Hart A.B., de Bruin E., Palmer A.A., Wilkinson J.E., de Wit H. Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2013; 228(1): 109–18.
6. Bailey R.L., Saldanha L.G., Gahche J.J., Dwyer J.T. Estimating caffeine intake from energy drinks and dietary supplements in the United States. *Nutr Rev.* 2014; 72 Suppl 1: 9–13.
7. Begas E.L., Kouvaras E., Tsakalof A., Papakosta S., Asprodini E.K. 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; 21(2): 190–200.
8. Brand R., Wolff W., Thieme D. Using response-time latencies to measure athletes' doping attitudes: the brief implicit attitude test identifies substance abuse in bodybuilders. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2014; 9: 36.
9. Breda J.J., Whiting S.H., Encarnação R., Norberg S., Jones R., Reinap M., Jewell J. Energy drink consumption in Europe: a review of the risks, adverse health effects, and policy options to respond. *Front Public Health.* 2014; 2: 134.
10. Brent R.L., Christian M.S., Diener R.M. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2011; 92(2): 152–87.
11. Budney A.J., Emond J.A. Caffeine addiction? Caffeine for youth? Time to act! *Addiction.* 2014; 109(11): 1771–2.
12. Caffeine content of drinks. URL: <http://www.caffeineinformer.com/the-caffeine-database> (дата обращения 12.03.15).
13. Caffeine: EFSA consults on draft assessment; URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150115.htm> (дата обращения 18.03.15).
14. CYP1A2 allele nomenclature; URL: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp1a2.htm> (дата обращения 20.03.15).
15. Del Coso J., Muñoz G., Muñoz-guerra J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011; 36(4): 555–61.
16. FDA to investigate added caffeine; URL: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm350570.htm> (дата обращения 17.03.15).
17. Ferré S., O'Brien M.C. Alcohol and caffeine: the perfect storm. *J Caffeine Res.* 2011; 1(3): 153–162.
18. Frary C.D., Johnson R.K., Wang M.Q. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105(1): 110–3.
19. Gene: AHR aryl hydrocarbon receptor. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA24641?tabType=tabVip> (дата обращения 20.03.15).
20. Gene: CYP1A2 cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA27093?tabType=tabVip> (дата обращения 20.03.15).
21. Ghotbi R., Christensen M., Roh H.K., Ingelman-Sundberg M., Aklillu E., Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63(6): 537–46.
22. Górnicka M., Pierzynowska J., Kaniewska E., Kossakowska K., Woźniak A. School pupils and university students surveyed for drinking beverages containing caffeine. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2014; 65(2): 113–7.
23. Gunes A., Dahl M.L. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics.* 2008; 9: 625–637.
24. Heckman M.A., Sherry K., Gonzalez De Mejia E. Energy Drinks: an assessment of their market size, consumer demographics, ingredient profile, functionality, and regulations in the United States Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2010; 9(3): 303–317.
25. Henderson-Smart D.J., Steer P.A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD000273. URL: https://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/henderson-smartd_11/henderson-smartd_11.html (дата обращения 12.03.15).
26. Human Cytochrome P450s; URL: <http://drnelson.uthsc.edu/human.p450.table.html> (дата обращения 20.03.15).
27. Josse A.R., Da Costa L.A., Campos H., El-Sohemy. Associations between polymorphisms in the AHR and CYP1A1-CYP1A2 gene regions and habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(3): 665–71.
28. Koletzko B., Bauer C.P., Bung P., Cremer M., Flothkötter M., Hellmers C., Kersting M., Krawinkel M., Przyrembel H., Rasenack R., Schäfer T., Vetter K., Wahn U., Weisenborn A., Wöckel A. Nutrition in pregnancy – Practice recommendations of the Network «Healthy Start – Young Family Network». *Dtsch Med Wochenschr.* 2012; 137(25–26): 1366–72.
29. Kot M., Daniel W.A. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(6): 789–97.
30. Lelouët H., Bechtel Y.C., Piantaud G., Briantini M.P., Miguet J.P., Bechtel P.R. Caffeine metabolism in a group of 67 patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001; 39(1): 25–32.
31. Meredith S.E., Juliano L.M., Hughes J.R., Griffiths R.R. Caffeine use disorder: a comprehensive review and research agenda. *J Caffeine Res.* 2013; 3(3): 114–130.

32. Miller K.E. Wired: energy drinks, jock identity, masculine norms, and risk taking. *J Am Coll Health*. 2008; 56(5): 481–9.
33. Mitchell D.C., Knight C.A., Hockenberry J., Teplansky R., Hartman T.J. Beverage caffeine intakes in the U.S. *Food Chem Toxicol*. 2014; 63: 136–42.
34. Nebert D.W., Dalton T.P., Okey A.B., and Gonzalez F.J. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J Biol Chem*. 2004; 279 (23): 23847–23850.
35. Norton T.R., Lasev A.B., Sullivan M.K. J. The «buzz» on caffeine: patterns of caffeine use in a convenience sample of college students. *Journal of caffeine research*. 2011; 1(1): 35–40.
36. Orrú M., Guitart X., Karcz-Kubicha M., Solinas M., Justinova Z., Barodia S.K., Zanoveli J., Cortes A., Lluís C., Casado V., Moeller F.G., Ferré S. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology*. 2013; 67: 476–84.
37. Perera V., Gross A.S., McLachlan A.J. Influence of environmental and genetic factors on CYP1A2 activity in individuals of South Asian and European ancestry. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92(4): 511–9.
38. Rasmussen B.B., Brix T.H., Kyvik K.O., Brøsen K. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics*. 2002; 12(6): 473–8.
39. Reissig C.J., Strain E.C., Griffiths R.R. Caffeinated energy drinks – a growing problem. *Drug Alcohol Depend*. 2009; 99(1–3): 1–10.
40. Rudolph E., Faerbinger A., Koenig J. Caffeine intake from all sources in adolescents and young adults in Austria. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(7): 793–8.
41. Ruxton C.H. The suitability of caffeinated drinks for children: a systematic review of randomised controlled trials, observational studies and expert panel guidelines. *J Hum Nutr Diet*. 2014; 27(4): 342–57.
42. Seifert S.M., Seifert S.M., Schaechter J.L., Bronstein A.C., Benson B.E., Hershon E.R., Arheart K.L., Franco V.I., Lipschultz S.E. An analysis of energy-drink toxicity in the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013; 51(7): 566–74.
43. Seifert J.G., Connor D.A. The influence of commercial energy shots on response time and power output in recreational cyclists. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014; 11(1): 56.
44. Temple J.L. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33(6): 793–806.
45. Thorn C.F., Aklillu E., McDonagh E.M., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: caffeine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22(5): 389–95.
46. Wierzejska R. Caffeine-common ingredient in a diet and its influence on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2012; 63(2): 141–7.
47. Wimer D.J., Levant R.F. Energy drink use and its relationship to masculinity, jock identity, and fraternity membership among men. *Am J Mens Health*. 2013; 7(4): 317–28.
48. Zhou S.F., Yang L.P., Zhou Z.W., Liu Y.H., Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2 AAPS J. 2009; 11(3): 481–494.
3. AHR aryl hydrocarbon receptor. URL: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_AHR.html (дата обращения 20.03.15).
4. Arnaud M.J. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; (200): 33–91.
5. Baggott M.J., Childs E., Hart A.B., de Bruin E., Palmer A.A., Wilkinson J.E., de Wit H. Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 228(1): 109–18.
6. Bailey R.L., Saldanha L.G., Gahche J.J., Dwyer J.T. Estimating caffeine intake from energy drinks and dietary supplements in the United States. *Nutr Rev*. 2014; 72 Suppl 1: 9–13.
7. Begas E.L., Kouvaras E., Tsakalof A., Papakosta S., Asprodi E.K. 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; 21(2): 190–200.
8. Brand R., Wolff W., Thieme D. Using response-time latencies to measure athletes' doping attitudes: the brief implicit attitude test identifies substance abuse in bodybuilders. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2014; 9: 36.
9. Breda J.J., Whiting S.H., Encarnação R., Norberg S., Jones R., Reinap M., Jewell J. Energy drink consumption in Europe: a review of the risks, adverse health effects, and policy options to respond. *Front Public Health*. 2014; 2: 134.
10. Brent R.L., Christian M.S., Diener R.M. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011; 92(2): 152–87.
11. Budney A.J., Emond J.A. Caffeine addiction? Caffeine for youth? Time to act! *Addiction*. 2014; 109(11): 1771–2.
12. Caffeine content of drinks. URL: <http://www.caffeineinformer.com/the-caffeine-database> (дата обращения 12.03.15).
13. Caffeine: EFSA consults on draft assessment; URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150115.htm> (дата обращения 18.03.15).
14. CYP1A2 allele nomenclature; URL: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp1a2.htm> (дата обращения 20.03.15).
15. Del Coso J., Muñoz G., Muñoz-guerra J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011; 36(4): 555–61.
16. FDA to investigate added caffeine; URL: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm350570.htm> (дата обращения 17.03.15).
17. Ferré S., O'Brien M.C. Alcohol and caffeine: the perfect storm. *J Caffeine Res*. 2011; 1(3): 153–162.
18. Frary C.D., Johnson R.K., Wang M.Q. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105(1): 110–3.
19. Gene: AHR aryl hydrocarbon receptor. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA24641?tabType=tabVip> (дата обращения 20.03.15).
20. Gene: CYP1A2 cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA27093?tabType=tabVip> (дата обращения 20.03.15).
21. Ghotbi R., Christensen M., Roh H.K., Ingelman-Sundberg M., Aklillu E., Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(6): 537–46.
22. Górnicka M., Pierzynowska J., Kaniewska E., Kossakowska K., Woźniak A. School pupils and university students surveyed for drinking beverages containing caffeine. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2014; 65(2): 113–7.
23. Gunes A., Dahl M.L. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008; 9: 625–637.
24. Heckman M.A., Sherry K., Gonzalez De Mejia E. Energy Drinks: an assessment of their market size, consumer de-

References

1. Zajceva O.E., Frolov A.L., Bajramgulov F.M., Zarudij F.S., Rahmanova R.T., Shigaev N.I., Maksjutova A.F., Salihova G.F. Farmakogenetika alkoholja, kofeina, nikotina u beremennyh i perinatal'nye riski: metodicheskie rekomendacii MZ RB. Ufa, 2013. 30 p.

2. Ahluwalia N., Herrick K. Caffeine intake from food and beverage sources and trends among children and adolescents in the United States: review of national quantitative studies from 1999 to 2011. *Adv Nutr*. 2015; 6(1): 102–11.

mographics, ingredient profile, functionality, and regulations in the United States Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2010; 9(3): 303–317.

25. Henderson-Smart D.J., Steer P.A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD000273. URL: https://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/henderson-smartd_11/henderson-smartd_11.html (дата обращения 12.03.15).

26. Human Cytochrome P450s; URL: <http://drnelson.uthsc.edu/human.p450.table.html> (дата обращения 20.03.15).

27. Josse A.R., Da Costa L.A., Campos H., El-Sohemy. Associations between polymorphisms in the AHR and CYP1A1-CYP1A2 gene regions and habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(3): 665–71.

28. Koletzko B., Bauer C.P., Bung P., Cremer M., Flothkötter M., Hellmers C., Kersting M., Krawinkel M., Przyrembel H., Rasenack R., Schäfer T., Vetter K., Wahn U., Weißenborn A., Wöckel A. Nutrition in pregnancy – Practice recommendations of the Network «Healthy Start – Young Family Network». *Dtsch Med Wochenschr.* 2012; 137(25–26): 1366–72.

29. Kot M., Daniel W.A. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(6): 789–97.

30. Lelouët H., Bechtel Y.C., Paintaud G., Brientini M.P., Miguet J.P., Bechtel P.R. Caffeine metabolism in a group of 67 patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001; 39(1): 25–32.

31. Meredith S.E., Juliano L.M., Hughes J.R., Griffiths R.R. Caffeine use disorder: a comprehensive review and research agenda. *J Caffeine Res.* 2013; 3(3): 114–130.

32. Miller K.E. Wired: energy drinks, jock identity, masculine norms, and risk taking. *J Am Coll Health.* 2008; 56(5): 481–9.

33. Mitchell D.C., Knight C.A., Hockenberry J., Teplansky R., Hartman T.J. Beverage caffeine intakes in the U.S. *Food Chem Toxicol.* 2014; 63: 136–42.

34. Nebert D.W., Dalton T.P., Okey A.B., and Gonzalez F.J. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (23): 23847–23850.

35. Norton T.R., Lasev A.B., Sullivan M.K. J. The «buzz» on caffeine: patterns of caffeine use in a convenience sample of college students. *Journal of caffeine research.* 2011; 1(1): 35–40.

36. Orrù M., Guitart X., Karcz-Kubicha M., Solinas M., Justinova Z., Barodia S.K., Zanoveli J., Cortes A., Lluís C., Casado V., Moeller F.G., Ferré S. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology.* 2013; 67: 476–84.

37. Perera V., Gross A.S., McLachlan A.J. Influence of environmental and genetic factors on CYP1A2 activity in individuals of South Asian and European ancestry. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92(4): 511–9.

38. Rasmussen B.B., Brix T.H., Kyvik K.O., Brøsen K. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics.* 2002; 12(6): 473–8.

39. Reissig C.J., Strain E.C., Griffiths R.R. Caffeinated energy drinks – a growing problem. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 99(1–3): 1–10.

40. Rudolph E., Faerbinger A., Koenig J. Caffeine intake from all sources in adolescents and young adults in Austria. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68(7): 793–8.

41. Ruxton C.H. The suitability of caffeinated drinks for children: a systematic review of randomised controlled trials, observational studies and expert panel guidelines. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27(4): 342–57.

42. Seifert S.M., Seifert S.M., Schaechter J.L., Bronstein A.C., Benson B.E., Hershorin E.R., Arheart K.L., Franco V.I., Lipschultz S.E. An analysis of energy-drink toxicity in the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila).* 2013; 51(7): 566–74.

43. Seifert J.G., Connor D.A. The influence of commercial energy shots on response time and power output in recreational cyclists. *J Int Soc Sports Nutr.* 2014; 11(1): 56.

44. Temple J.L. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33(6): 793–806.

45. Thorn C.F., Aklillu E., McDonagh E.M., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: caffeine pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22(5): 389–95.

46. Wierzejska R. Caffeine-common ingredient in a diet and its influence on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2012; 63(2): 141–7.

47. Wimer D.J., Levant R.F. Energy drink use and its relationship to masculinity, jock identity, and fraternity membership among men. *Am J Mens Health.* 2013; 7(4): 317–28.

48. Zhou S.F., Yang L.P., Zhou Z.W., Liu Y.H., Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2 AAPS J. 2009; 11(3): 481–494.

Рецензенты:

Муфазалова Н.А., д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа;

Никитина И.Л., д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.