

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ – ЗАЛОГ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Очилов А.К

PhD Бухарский государственный медицинский институт, Бухара. Узбекистан

Аннотация: В статье рассматриваются вопросы генотипирования больных с хроническим гастритом (ХГ) по *2(G681A) полиморфизму гена CYP2C19, характеризующийся заменой гуанина (G) на аденин (A) в 681 положении (rs4244285) в 5 экзоне. Ген CYP2C19 кодирует изофермент CYP2C19, метаболизирующий ингибиторов протоновой помпы (ИПП) – препаратов первого ряда в фармакотерапии ХГ. Автор рекомендует выбор препарата и его дозы в зависимости от генотипической принадлежности пациента - персонафикацию, что обеспечивает эффективность и безопасность лечения.

Ключевые слова: ген CYP2C19, полиморфизм G681A CYP2C19, хронический гастрит, генотипирование, персонафикация.

PERSONALIZATION IS THE KEY TO THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PHARMACOTHERAPY

Annotation: The article discusses the issues of genotyping patients with chronic gastritis (CG) for the *2(G681A) polymorphism of the CYP2C19 gene, characterized by the replacement of guanine (G) with adenine (A) at position 681 (rs4244285) in exon 5. The CYP2C19 gene encodes the CYP2C19 isoenzyme, which metabolizes proton pump inhibitors (PPI) - first-line drugs in the pharmacotherapy of CG. The author recommends the choice of drug and its dose depending on the genotypic affiliation of the patient - personification, which ensures the effectiveness and safety of treatment.

Key words: CYP2C19 gene, CYP2C19 G681A polymorphism, chronic gastritis, genotyping, personification

АКТУАЛЬНОСТЬ

Во всем мире проводятся ряд научных исследований, направленных на достижение высокой эффективности в улучшении методов раннего выявления хронического гастрита (ХГ), его неосложненного лечения и профилактики заболевания [1, 14].

Учёные Узбекистана анализируя статистическую информацию по республике указывают, что в основном - 56,6% заболевания пищеварительной системы регистрируется у взрослого население, а 34,5% на долю детей в возрасте до 14 лет, что составляет 8,9 % всех заболевания ЖКТ. При этом ежегодный средний прирост заболеваемости ЖКТ было определено в пределах 2,65%, где город Ташкент занимал ведущее место, а Бухарская область занимала последнее место в списке

заболеваемости ЖКТ. Исследователи особо подчеркивают повышение заболеваемости среди растущего поколения в городе Ташкенте. Нужно отметить, что в Самаркандской, Ташкентской и Сырдарьинских областях этот показатель увеличивается за счёт заболеваемости взрослого населения [3, 8, 13].

При лечении заболевания важно обратить внимание на генетические особенности пациента, анализировать их влияние на эффективность лечения и, соответственно, совершенствовать фармакотерапию. Генетические исследования хоть и являются объектом фундаментальной науки, современную медицину трудно раскрывать без них. Известно, что в основе индивидуального ответа на препараты, применяемые при фармакотерапии лежит понимание влияния генетических факторов. Этот факт даёт врачам и исследователям надежду на внедрение современной методики персонализации фармакотерапии и максимального снижения риска побочных эффектов лекарственных средств [6, 9, 17].

В связи с этим основными задачами этого направления являются глубокий анализ встречаемости генотипов данного гена, особенности течения заболеваний в зависимости от генетической принадлежности больного, их влияние на результаты и эффективность лечения и в зависимости от этого усовершенствование фармакотерапии [5, 10, 21].

Ферменты цитохрома P-450, одним из которых являются CYP2C19 являются основными участниками метаболизма ксенобиотиков. Генетическая изменчивость генов, кодирующих данные ферменты, играет важную роль в проявлении индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам. В современной медицине проводятся ряд научных исследований по изучению влияния генетического аппарата на фармакотерапию многих заболеваний, на эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС) [2, 11, 19].

Ингибиторы протоновой помпы (ИПП) играют важную роль в краткосрочном и долгосрочном лечении кислотазависимых заболеваний пищеварительной системы, одним из которых является ХГ [7, 12, 16]. Полиморфные варианты гена CYP2C19 участвуют в их метаболизме. В различных популяциях идентифицированы три фенотипа: быстрые, промежуточные и медленные [4, 15, 18]. Медленные метаболизаторы характеризуются слабым метаболизмом лекарств, потому что синтезируется неактивный (дефектный) фермент [18, 22]. Несмотря на достижения в этой области, учёные рекомендуют исследовать фармакогенетические параметры фармакотерапии, влияния полиморфизма генов, активность которых обеспечивает фармакокинетику ЛС, для обеспечения высокой эффективности и безопасности лечения, что и явилось целью данного исследования.

Материалы и методы исследования

Методы исследования кроме клинических, фиброгастроуденоскопии и других инструментальных методов, включали молекулярно-генетические и статистические методы. В ходе молекулярно-генетических исследований забор биологического материала для выделения ДНК осуществляли с учетом установленного порядка прав человека, который производили после медицинского осмотра с письменного согласия

пациентов (Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека (11 ноября 1997 г.)).

Известно, что один из вариантов исследуемого нами гена CYP2C19*2 (rs4244285) заключается в замене гуанина (G) на аденин (A) в 681 (681G-A) положении в экзоне 5. С использованием модифицированного метода детекции нами был исследован полиморфизм G681A гена CYP2C19, который имеет варианты генотипов A/A, GG, G/A.

Геномную ДНК выделяли из цельной периферической венозной крови. Забор крови проводили с использованием вакуумной системы, содержащей в качестве антикоагулянта К2-ЭДТА. Выделение ДНК проводили в соответствии с инструкцией набора для выделения ДНК/РНК (Рибо-преп, Интерлабсервис, Россия) или по методике Mathew С.С. (1984), с некоторыми модификациями. Проведено ПЦР – амплификация в режиме реального времени. Полученные результаты документировались в виде роста кривых по двум детекторам FAM и HEX в графическом режиме на соответствующей программе. Статистическую обработку результатов исследования проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В наших исследованиях среди исследуемых пациентов 45% были пациенты мужского пола и 55% женского пола. Как указывают показатели, женщины чаще страдают ХГ чем мужчины. При изучении заболевания в возрастном аспекте, он больше регистрировался у людей пожилого (от 40 до 60 лет) и старческого (60 лет и более) возраста – 86,25%, чем у молодых (от 15 до 40 лет) – 13,75%.

Следует указать, что, в структуре изученной нами группы больны с ХГ (рис. 1), независимо от типа гастрита выявлено, что носители нормально-

«дикого» аллеля генотип GG(CYP2C19*1/*1) гена CYP2C19 (G681A) встречается у (54) 67,5%, содержащий «мутантный» аллель генотип AA(CYP2C19*2/*2) у (2) 2,5%, а также содержащий «дикие» и «мутантные» аллели гетерозиготный генотип GA(CYP2C19*1/*2) встречается у (24) 30% больных. Таким образом, частота встречаемости аллеля G соответствовала 82%, тогда как частота встречаемости аллеля А около 17% у больных с ХГ.

Также нужно отметить, что у представителей контрольной - здоровой группы - «дикий» аллельный генотип GG(CYP2C19*1/*1) гена CYP2C19 (G681A) встречается у (16) 80%, содержащий «дикие» и «мутантные» аллельный гетерозиготный генотип GA(CYP2C19*1/*2) встречается у (4) 20%, однако содержащий «мутантный» аллельный генотип AA(CYP2C19*2/*2) гена CYP2C19 не выявлен.

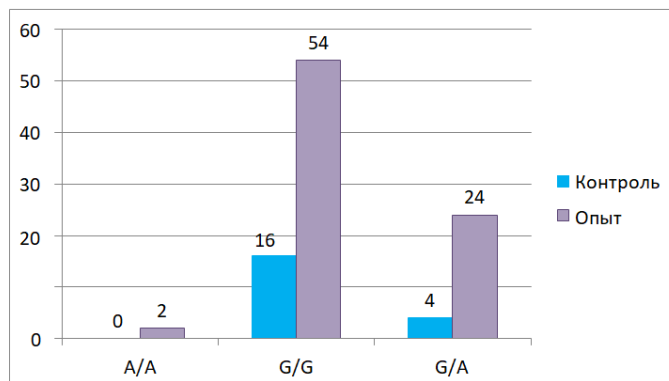


Рисунок 1. Частота распределения генотипов по аллельному варианту G681A гена CYP2C19

Интересно заметить, что при определении гендерной характеристики ХГ в 1,5 раза чаще встречается у женщин чем у мужчин, а также отличается встречаемостью генотипов гена CYP2C19(G681A).

В выбранной группе больных с ХГ независимо от типа заболевания было изучена частота встречаемости вариантов генотипов гена CYP2C19(G681A) по гендерному разделению, результаты которого показали, что гомозиготный «дикий» аллельный генотип GG(CYP2C19*1/*1) гена CYP2C19 (G681A) встречается у более 66% женщин с ХГ, тогда как у мужчин с подобным диагнозом этот вариант генотипа встречается в 2 раза реже (табл. 1).

Гетерозиготный «дикий» и «мутантный» аллельный генотип GA(CYP2C19*1/*2) выявлено у более 62% женщин с ХГ, однако у пациентов мужского пола этот вариант генотипа встречается в 37% случаев.

Нужно отметить, что «мутантный» аллельный генотип AA(CYP2C19*2/*2) среди всех вариантов генотипов гена CYP2C19 встречается редко – только у женщин с ХГ, а у больных мужского пола он не выявлен. Этот же генотип не определялся у здоровых мужчин и женщин из контрольной группы.

Таблица 1

Гендерная характеристика частоты распределения генотипов аллельного варианта G681A гена CYP2C19 у больных с ХГ

Варианты генотипов	Исследуемые группы							
	Контроль (n=20)				Опыт (n=80)			
	Муж.		Жен.		Муж.		Жен.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
A/A	-		-		-		2	100,0
G/G	7	43,75	9	56,25	18	33,33	36	66,67
G/A	2	50,00	2	50,00	9	37,50	15	62,50

На эффективность фармакотерапии заболевания на наш взгляд может повлиять генотип пациента, особенно по аллельному варианту G681A, который часто определяется у пациентов с В типом ХГ (рис. 2). Так, если у 50% пациентов имеющих содержащий «мутантный» аллель генотип AA(CYP2C19*2/*2) после фармакотерапии наблюдается выздоровление от ХГ, то у остального количества больных (50%) фармакотерапия без улучшения.

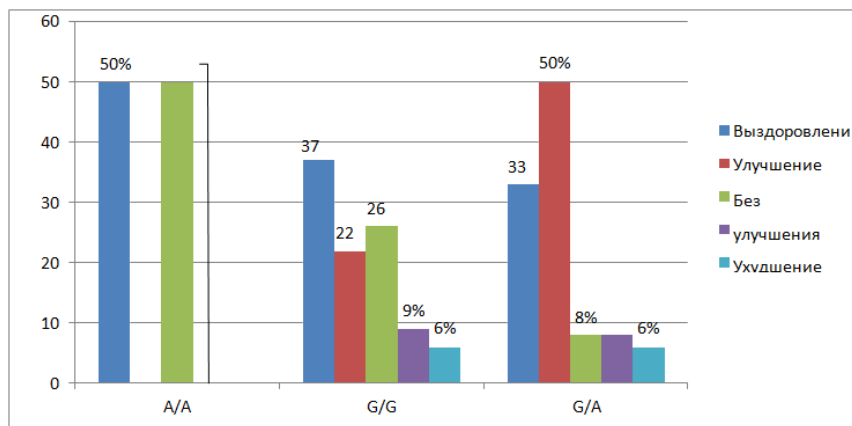


Рисунок 2. Результаты лечения хронического гастрита и их взаимосвязь с частотой распределения генотипов по аллельному варианту G681A гена CYP2C19

Также, у 37% пациентов имеющих генотип GG(CYP2C19*1/*1) фармакотерапия заканчивается выздоровлением, однако у 22% больных с подобным генотипом лечение всего лишь улучшает состояние больных; а у 26% больных фармакотерапия не оказывает должного эффекта – без улучшения и даже у 9% больных с ХГ состояние ухудшается и наблюдаются осложнения в 6% случаев.

Кроме того, у пациентов имеющих содержащий «дикие» и «мутантные» аллели гетерозиготный генотип GA(CYP2C19*1/*2) выздоровление отмечалось в 33%, улучшение в 50% случаев, а фармакотерапия была безуспешна у 8% пациентов и в таком же количестве отмечались ухудшения, осложнения отмечались в 6% случаев.

Таким образом, адекватной эффективности фармакотерапии не наблюдалось при В типе хронического гастрита. После проведения данной терапии у 1/10 пациентов состояние ухудшилось и у 1/20 больных наблюдались осложнения заболевания, тогда как у больных с содержащим «дикие» и "мутантные" аллели гетерозиготным генотипом GA (CYP2C19*1/*2) определялись больше.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показывают, что лечение ХГ с учетом генотипической принадлежности больного по аллельному варианту G681A гена CYP2C19 раскрывают пути дифференцированного подхода и персонализации фармакотерапии для обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Володин Д.В. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с нерсистенцией *Helicobacter pylori* инфекции (патогенез, диагностика, лечение, прогноз) Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва- 2017. 41 с
2. Гришина В.Б., Сычев Д.А., Борзова Е.Ю. и др. Роль полиморфных маркеров генов CYP2C19 (rs4244285 и rs4986893), CYP2D6 (rs3892097), ABCB1 (rs1045642) в развитии седации при лечении блокатором H1- гистаминовых рецепторов. Клиническая фармакология и терапия 2020; 29(2):68-72 [Grishina VB, Sychev DA, Borzova EY, et al. The effect of polymorphic genetic markers CYP2C19 (rs4244285 and rs4986893), CYP2D6 (rs3892097), ABCB1 (rs1045642) on sedation during treatment with histamine H1-

receptor antagonist. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):68-72 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-68-72.

3. Заболевания органов пищеварения: руководство для врачей/ М.М. Каримов, З.З. Саатов, Г.Н. Собирова. – Ташкент: Vaktria press, 2016. -400 с.

4. К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, В.Н. Каркищенко, А.В. Грачев, Г.П. Князева, Р.Е. Казаков, А.В. Карасёв. Частота полиморфных маркеров CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев // *Биомедицина*. - № 1, 2013, С. 117–128.

5. Клычова Ф.К., Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии язвенной болезни – шаг со временем // Сборник научных трудов по материалам V Международной научно-практической конференции «Фармакология разных стран». Курск. 18-19 октября 2022 г. С.126-131.

6. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.-ГЭОТАР- Медиа, 2008. 304 с.

7. М.В. Леонова. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы. *Медицинский совет*. - №17. - 2015. – С. 96-102

8. М.М.Каримов, Ж.А.Исмаилова, Г.Н.Собирова, З.З.Саатов. Распространенность хеликобактер ассоциированных заболеваний желудка в Узбекистане // *Гепатология и гастроэнтерология*. - №1. – 2018. С. 30-33.

9. Мусаева Д.М. Генотипирование пациента – залог эффективности и безопасности фармакотерапии //Сборник научных трудов по материалам V Международной научно-практической конференции «Фармакология разных стран». Курск. 18-19 октября 2022 г. С.146-149.

10. Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии – требование времени // *ИСЧЛХ*. 2022. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/personifikatsiya-farmakoterapii-trebovanie-vremeni>.

11. Мусаева Д. М., Очилов А. К. Лечение хронического гастрита в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2C19//Материалы международной научно-практической онлайн конференции //Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке. Ташкент. Узбекистан. – 2019. – С. 258-259.

12. Очилов А. К., Мусаева Д. М. Лечение хронического гастрита в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2C19 //Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке" г. Ташкент. – 2019. – Т. 25.

13. Умарова, Ш. З. Анализ статистики гастроэнтерологических больных в Республике Узбекистан / Ш.З. Умарова, Наргиза Мухамед Умаровна Султанбаева, А.З. Норов. // *Молодой ученый*. — 2019. — № 3 (241). — С. 100-105. — URL: <https://moluch.ru/archive/241/55693/>

14. Хронический гастрит. Е.В. Краевский. Москва 2017. 60 с.

15. Очилова Г.С. Современный подход к фармакотерапии хронического гастрита // *Oriental Journal of Academic and Multidisciplinary Research* , 1(2), 93-101. <https://inno-world.uz/index.php/ojamr/article/view/40>.

16. Очилова Г.С. Лечение хронического гастрита у носителей различных генотипов // Oriental Journal of Academic and Multidisciplinary Research, 1(2), 55-58. <https://inno-world.uz/index.php/ojamr/article/view/40>
17. Очилова Г.С. Особенности Р- гликопротеина как белка транспортера лекарственных веществ // Образование наука и инновационные идеи в мире Выпуск журнала № – 18 Часть–7_ Апрель–2023 75-82 стр.
18. Ochilova G.S. Surunkali Gastrit Farmakoterapiyasidagi MDR-1 Genining Ahamiyati // Journal of Healthcare and Life-Science Research Vol. 2, No. 2, 2023 ISSN:Б. 9-13.
19. Очилова Г.С. Эффективной И Безопасной Фармакотерапии Хронического Гастрита // Journal of Healthcare and Life-Science Re-search Vol. 2, No. 2, 2023 ISSN:Р.5-9
20. Очилов А.К. Очилова Г.С. Modern Approaches to the Treatment of Chronic Gastritis: Achievements and Prospects // American Journal of Science and Learning for Development ISSN 2835-2157 Vol-ume 2 | No 1 | January -2023P.113-117
21. Ochilov A. K., Musaeva D. M. Features of the CYP2C19 gene for individualization of pharmacotherapy //A new day in medicine. – 2020. – Т. 1. – №. 29. – С. 65-8.