

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА MDR-1 - ОСНОВА ПЕРСОНИФИКАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Мусаева Д.М.

*DSc, доцент кафедры Фармакологии Бухарского государственного медицинского
института, Бухара, Узбекистан*

Актуальность. Проблема оптимизации лечения КЗЗ является одной из актуальных в современной гастроэнтерологии. В настоящее время постоянно проводится поиск новых, эффективных подходов к терапии КЗЗ. Лечение КЗЗ при использовании различных ИПП неодинаково эффективно, что, по всей видимости, связано с различиями их фармакокинетики - абсорбции, биодоступности, времени начала антисекреторного действия и метаболизма

Также нужно учитывать генетические особенности больного по генам, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику ЛС, что обеспечивает эффективность и безопасность эрадикационной фармакотерапии [10, 20]. Таким образом, считается, что для решения этой проблемы нужно иметь представления не только о воздействии *H.pylori* на СОЖ, но и о генетических особенностях пациента и бактерии, которые напрямую могут повлиять на эффективность и безопасность эрадикации *H.pylori* и фармакотерапии в целом [5, 22].

Ген MDR-1 (multidrug-resistance gene) - ген множественной лекарственной устойчивости, является основным геном регулирующим создания необходимой внутриклеточной концентрации лекарственных средств [3]. Ген MDR-1 способствует связыванию клетки с ЛС, его попаданию в клетку, и/или эффлюксу в межклеточное пространство [14], Ген MDR-1 кодирует клеточный трансмембранный транспортёр Р – гликопротеин, который способствует выведению из клеток широкого спектра ксенобиотических средств и лекарств. Расположен этот ген на седьмой хромосоме и кодирует белок Р-гликопротеин (в переводе от англ. «permeability» означает «проницаемость»), который располагается в мембране многих нормальных клеток органов и тканей организма и регулирует процессы активного всасывания ЛС через мембрану в клетку [7, 21]. Экспрессия этого белка определяет фармакокинетику лекарств и в своё время эффективность фармакотерапии [24]. MDR-1 широко экспрессируется в плазматических мембранах клеток и органов, куда часто включаются и эндотелий кишечника, гематоэнцефалический барьер в мозге, а также в клетках надпочечников, почечной ткани и в других клетках [8, 9].

Фактически ген имеет ряд аллельных форм, но клинически значимы являются в основном нуклеотидные замены 26-го экзона (3435C > T), 12-го экзона (1236C > T) и 21-го экзона (2677G > T). Среди 100 полиморфизмов данного гена наиболее изученным является полиморфизм C3435T гена MDR-1, поэтому ученые отдают предпочтение именно этому полиморфизму. Отмеченный полиморфизм гена MDR-1 по мировой статистике, выявляются у 50—60% европеоидов, у 40—50% азиатов, а также у 10-30% африканцев [1, 15]. Нужно отметить, что встречаемость

полиморфизмов данного гена имеет этнический характер [12, 17] как и всех генов в целом. Этот факт объясняется множественным аллелизмом - основным фактором, который лежит в основе этнических генетических различий, что обусловлено различными полиморфными маркерами генов [2, 11, 18]. Полиморфизм MDR-1C3435T (молчащая мутация), связан с измененной функциональной активностью белка P-gp [6, 16, 19].

На основе генотипа MDR-1(3435C) можно сделать вывод о наличии трех фенотипов активности его белка: «нормальный» (основная или популяционная активность, терапевтический эффект будет достаточным), «промежуточный» и «повышенный». Варианты генотипов:

генотип C/C – обеспечивает нормальную функцию белка;

генотип C/T – обеспечивает среднюю активность белка;

генотип T/T – обеспечивает значительно повышенную функцию белка [4, 23].

На основе выявленного генотипа в комплексе с другими генетическими, анамнестическими данными и лабораторными тестами врач может разработать подходящую стратегию лечения. Исходя из этих соображений целью нашего исследования было изучение влияния гена фармакокинетики (полиморфизм C3435T гена MDR-1) на результаты лечения кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы.

Материалы и методы исследования. В ходе молекулярно-генетических исследований в качестве источника ДНК использовалась венозная кровь и биоптат из желудка пациента. Выделение ДНК проводилось на наборе реагента Проба-ГС-Генетика («НПО ДНК-Технология», Россия). Расшифровка результатов проводилась при помощи комплектов реагентов ФармакоГенетика Клопидогрел для определения генетических полиморфизмов методом ПЦР в режиме реального времени (производитель «НПО ДНК-Технология», Россия). Статистическая обработка проводилась с использованием платформы «Case-Control».

Результаты. В наших исследованиях мы определили влияние генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1 на эффективность фармакотерапии КЗЗ. Результаты фармакотерапии были оценены уровнем обсемененности бактериями *H.pylori* лабораторно до и после лечения.

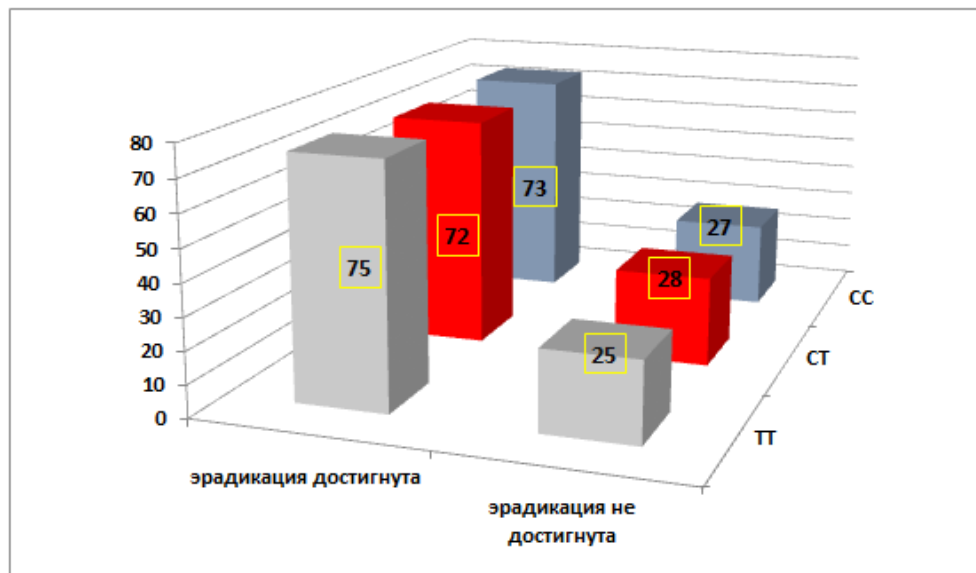


Рисунок. Результаты фармакотерапии в зависимости от генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1

Известно, что полиморфизм C3435T гена MDR-1 имеет генотипы CC, CT и TT. После проведенной фармакотерапии КЗЗ были отмечены следующие результаты лечения (рисунок): среди больных с генотипом CC отрицательный лабораторный показатель на наличие бактерий *H.pylori* отмечались у 73% (135) пациентов, тогда как уровень обсемененности больных с КЗЗ составил у представителей данного генотипа 27% (50). Среди больных с гетерозиготным генотипом СТ полная эрадикация выявлено у 71,7% (71) пациентов, где эффективность фармакотерапии не достигнуто в 28,3% (28) случаев. Оказалось, что у пациентов с генотипом ТТ фармакотерапия заканчивалась достижением эрадикации инфекции в 75% (3) случаев, однако обсемененность после лечения составила 25% (1) у больных данным генотипом.

Выводы. В литературных источниках указывается, что активность процессов фармакокинетики ЛС имеют прямое влияние на результаты лечения [25]. Как известно, одним из генов кодирующих белки данного процесса является ген множественной лекарственной устойчивости (MDR-1), наличие генотипов которого определяют активность белка-транспортёра, что имеет прямое влияние на эффективность фармакотерапии.

Нужно особо выделить, что как было выше указано, по данным нашего исследования эффективность эрадикационной терапии зависит от процессов фармакокинетики лекарственных средств, что имеет немало важное значение при подборе тактики лечения и служит основой персонализации фармакотерапии.

Список литературы:

1. Ахтереева Алсу Рафгатовна, Давидюк Юрий Николаевич, Файзуллина Резеда Абдулахатовна, Ивановская Карина Арслановна, Сафин Айрат Габбасович, Сафина Диляра Дамировна, Абдулхаков Сайяр Рустамович. Распространённость генотипов *Helicobacter pylori* у пациентов с гастродуоденальной патологией в Казани // Казанский мед.журн. 2017. Т. 98. - № 5. – С. 723-728.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranyonnost-genotipov-helicobacter-pylori-u-patsientov-s-gastroduodenalnoy-patologiyey-v-kazani>.

2. Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Симптомы диспепсии и их динамика после эрадикации *H. pylori*. Итоги образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний» // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-16-24)

3. Габиров Р.С., Дадамов Р.А., Ахмедов Т.С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Доказательная гастроэнтерология. 2017; 6 (4): 20–24.

Gabibov RS, Dadamov RA, Akhmedov TS. The problems pertaining to the prevalence, pathogenesis, diagnostics, and treatment of chronic gastritis and ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2017; 6 (4): 20–24. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/dokgastro20176420-24>

4. Е.В. Елохина, С.В. Скальский, Ж.В. Гудинова. Генотипирование по CYP2C19 пациентов с кислотозависимыми поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки как основа персонализированной фармакотерапии. Медицинские технологии. Оценка и выбор. № 1. – 2013.

– С. 57-62.

5. Жебрун А.Б. Инфекция *Helicobacter pylori* - глобальная проблема здравоохранения // Биосфера. 2015. №2.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-helicobacter-pylori-globalnaya-problema-zdravoohraneniya>.

6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Баранская Е.К., Клярская И.Л., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Тарасова Г.Н., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (3): 26-32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32>

7. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З. и др. Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 48–51. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-48-51

8. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес [и др.].- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -304 с.

9. Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии – требование времени // ИСЧЛХ. 2022. №1.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/personifikatsiya-farmakoterapii-trebovanie-vremeni>.

10. Очиллов 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.

11. Очиллов А. К., Очиллова Г. С. Клиническая значимость полиморфизмов гена CYP2C19 //Университетская наука: взгляд в будущее. – 2020. – С. 376-379.

12. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Обновленные рекомендации Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori*. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):851–859.

DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202045 © ООО «Консилиум медикум», 2022 г.

13. Хомерики Н.М. Особенности лечения кислотозависимых заболеваний при пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. Т.93, 2.2021. Приложение. С.55-56.

14. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Смольникова М.В., Черепнин М.А., Масленникова Н.А., Павлова Н.В. Влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(14):81–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-81-87>.

15. Bor S., Kitapcioglu G., Kasar E. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (3): 525-32.

DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.525

16. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, He K. Accumulated evidence on *Helicobacter pylori* infection and the risk of asthma: A metaanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(2):137-145.e2.

<https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.05.021>

17. Efrén Martínez-Quintana, Fayna Rodríguez-González, Jose María Medina-Gil, Paloma Garay-Sánchez, Antonio Tugores, Actividad de CYP2C19 y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome coronario agudo, *Medicina Clínica*, Volume 149, Issue 6, 2017, Pages 235-239, ISSN 0025-7753.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.035>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775317302403>)

18. Elisabeth J. Shell, *Pathophysiology of Peptic Ulcer Disease*, *Physician Assistant Clinics*, Volume 6, Issue 4, 2021, Pages 603-611, ISSN 2405-7991, ISBN 9780323794268.

<https://doi.org/10.1016/j.cpha.2021.05.005>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405799121000475>)

19. E.I.Rouby N, Lima J.J., Johnson J.A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(4):447-460/doi:10.1080/17425255.2018.1461835

20. Evelyn P T, Fernanda F M, Mayra P D, Luiz O M, Marcela A P, Viviane S B, et al. Epidemiological and Clinical-Pathological Aspects of *Helicobacter pylori* Infection in Brazilian Children and Adults. *Gastroenterology Research & Practice*. 2018.

<http://doi.org/10.1155/2018/8454125>.

21. Feng Gao, Diane L. Johnson, Sean Ekins, John Janiszewski, Kevin G. Kelly, R. Daniel Meyer, Michael West, Optimizing Higher Throughput Methods to Assess Drug-Drug Interactions for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2D6, and CYP3A4 In Vitro Using a Single Point IC50, *SLAS Discovery*, Volume 7, Issue 4, 2002, Pages 373-382, ISSN 2472-5552.

<https://doi.org/10.1177/108705710200700410>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2472630322001315>)

22. Fricke-Galindo I., Céspedes-Garro C., Rodrigues-Soares F., Naranjo M.E. G., Delgado Á., de Andrés F., López-López M., Peñas-Lledó E., LLerena A. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, ‘predicted’ phenotypes and ‘measured’ metabolic phenotypes across world populations // *The Pharmacogenomics Journal*. - 2016. - №2 (16). - P. 113-23.

23. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;e12392. <https://doi.org/10.1111/hel.12392>

24. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, et al. Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the CYP2C19 poor metabolizer phenotype. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:878–885.

25. 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.