

УДК: 575.224.22:616.33

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ HELICOBACTER PYLORI В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Очилова Гулрух Саидовна

*Бухарский государственный медицинский институт имени
Абу Али ибн Сино. Бухара. Узбекистан.*

Резюме: В статье раскрываются результаты исследования взаимосвязи генотипов вирулентного гена *Ice A* бактерий *H.pylori* с генотипами гена *CYP2C19* пациентов с кислотазависимыми заболеваниями пищеварительной системы и их влияние на результаты фармакотерапии кислотазависимых заболеваний пищеварительной системы, таких как гастроэзофагорезфлюксная болезнь, хронический гастрит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстного кишечника. Указываются рекомендации по персонализации фармакотерапии кислотазависимых заболеваний пищеварительной системы с учетом генотипов пациента и бактерий *H.pylori*.

Ключевые слова: вирулентный ген *Ice A1 H.pylori*, генотипы, кислотазависимые заболевания пищеварительной системы, фармакотерапия, персонализация фармакотерапии, ген *CYP2C19*, гены фармакокинетики лекарственных средств.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эрадикация инфекции *H. pylori* имеет огромное значение для восстановления нормального образа жизни пациента с заболеваниями ЖКТ. Для эрадикации бактерий *H. pylori* гастроэнтерологи мира пользуются рекомендациями Маастрихт V и Киотского консенсуса. Согласно Маастрихтским соглашениям, после применения эрадикационной терапии она считается эффективной, если степень эрадикации *H. pylori* достигает не менее 80%. [1,4]. Однако, если в период первичного применения эрадикационных схем эффективность достигала нужных цифр, то в последнее время отмечается снижение эффективности терапии до 65–75%. Среди множества причин малоэффективности фармакотерапии исследователи указывают на генетические особенности пациента, которых отмечают как главную причину не только снижения эффекта терапии, но и развития побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) [3, 6].

Известно, что почти все фармакологические средства являясь субстратами цитохрома P-450, имеют соответствующие изоформы этой системы, которые являясь ингибиторами либо индукторами по активности, отличаются друг от друга лишь субстратной специфичностью [2]. Нужно отметить, что гены кодирующие данные ферменты занимают особое место в процессе биотрансформации ЛС, поэтому генетическая изменчивость участвующих в этом процессе генов, напрямую влияет на

проявление индивидуальной чувствительности к фармакологическим средствам [5,7]. Ген CYP2C19 кодирует член суперсемейства ферментов цитохрома P450 который является важным ферментом фазы I, широко экспрессируемым в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Фермент локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и представляет собой монооксигеназу – фермент, катализирующий присоединение одного атома кислорода. Этот фермент участвует в метаболизме многих лекарственных препаратов, синтезе холестерина, стероидов и других липидов. Мутации в гене CYP2C19 могут приводить к изменению активности кодируемого им фермента [8,12].

Известно, что полиморфизмы гена CYP2C19 проявляются тремя основными фенотипическими вариантами метаболизаторов. Первым является экстенсивный тип, характеризующееся нормальным течением метаболических процессов ЛС фармакотерапии. Ко второму варианту фенотипического проявления относятся медленные метаболизаторы, которых называют еще и «нулевыми», так как синтезируются дефектными и поэтому метаболизм применяемого ЛС снижается. Поэтому либо уменьшают дозу препарата, либо поменяют его на другое ЛС [9,11]. И наконец, третьим вариантом фенотипического проявления является быстрые метаболизаторы, где метаболизм применяемого ЛС повышена и трудно достичь нужной дозы препарата в ткани, вследствие чего рекомендуется повышать дозу препарата по сравнению с нормальными метаболизаторами [10].

Исходя из вышеизложенного нужно отметить, что широкая распространённость КЗЗ, особенно его ассоциированной с *H. pylori* формы, малоэффективность рекомендуемых линий эрадикационной терапии и малоизученность персонального подхода к лечению, учитывающего генетических особенностей больных с КЗЗ, послужили толчком для проведения нами данного исследования. Поэтому на наш взгляд, представляется актуальным определение генетических маркеров прогноза фармакотерапии КЗЗ.

Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи генотипов вирулентного гена *Ice A* бактерий *H. pylori* с генотипическими особенностями полиморфизма G681A гена CYP2C19 пациентов с КЗЗ в виде ГЭРБ, ХГ, ЯБ и их влияние на клинические проявления, а также результаты фармакотерапии этих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе молекулярно-генетических исследований осуществляли забор биологического материала из желудка больных в виде биоптата для выделения ДНК бактерий *H. pylori*. Сбор материала и экстракция геномной ДНК из периферической крови пациентов осуществляли с учетом установленного порядка прав человека, который производили после медицинского осмотра с письменного согласия испытуемых (Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека (11 ноября 1997 г.)). 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 с методикой, Mathew С. С, 1984, с некоторыми модификациями. Генотипирование образцов ДНК по гену CYP2C19 проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных праймеров и аллель-специфичных флуоресцентных зондов с использованием набора для проведения ПЦР-РВ (*производство набора* компании ООО «Синтол» (г. Москва, Россия)). ПЦР амплификация в реальном времени проводилась по стандартному протоколу. Для проведения ПЦР-амплификации в реальном времени использовали Dtlite4 Real-TimePCR с 48-ячеечным блоком. В программу ввели детекторы FAM и HEX. 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

Науке известно, что вирулентный ген *Ice A* бактерий *H.pylori* имеет 3 генотипических варианта: *Ice A1/Ice A1*, *Ice A1/Ice A2* и *Ice A2/Ice A2*. При изучении сравнительной характеристики встречаемости генотипических вариантов бактерий *H.pylori* у пациентов с КЗЗ, оказалось, что у пациентов с ГЭРБ больше - около 65% встречается генотип *Ice A1/Ice A1*, тогда как генотипы *Ice A1/Ice A2* и *Ice A2/Ice A2* выявляются в пределах 15% и 20% (рис. 1).

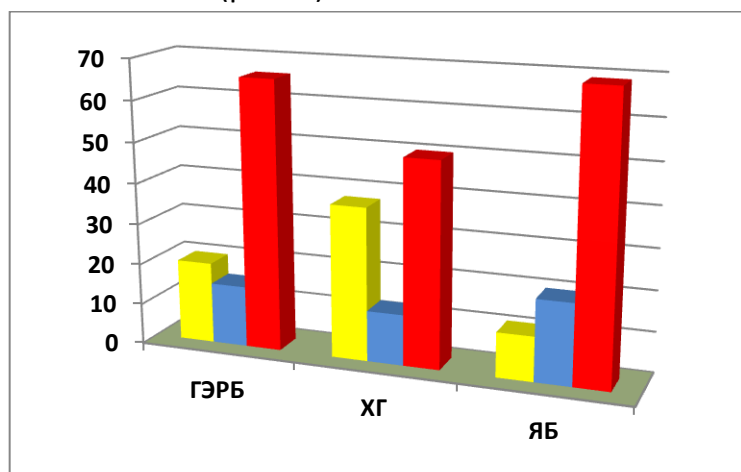


Рисунок 1. Частота встречаемости генотипов вирулентного гена *Ice A* бактерий *H.pylori* у пациентов с КЗЗ (%)

Кроме того, у пациентов с ХГ изучаемые генотипические варианты вирулентного гена *Ice A* бактерии *H.pylori* определялись в порядке: генотип *Ice A1/Ice A1* у каждого второго больного, генотип *Ice A1/Ice A2* у каждого седьмого пациента и генотип *Ice A2/Ice A2* у каждого третьего больного. Также, у больных с ЯБ в наибольшем количестве определялся генотип *Ice A1/Ice A1* – около 69%, тогда как генотип *Ice A1/Ice A2* в 20% и генотип *Ice A2/Ice A2* в 11% случаев.

Известно, что эрадикационная терапия включает препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП), в метаболизме которых главную роль играет ген CYP2C19. Полиморфизм G681A данного гена характеризуется генотипами, содержащими нормальный-«дикий» аллель генотип GG(CYP2C19*1/*1), «мутантный» аллель генотип AA(CYP2C19*2/*2) и содержащий «дикие» и «мутантные» аллели гетерозиготный генотип GA(CYP2C19*1/*2).

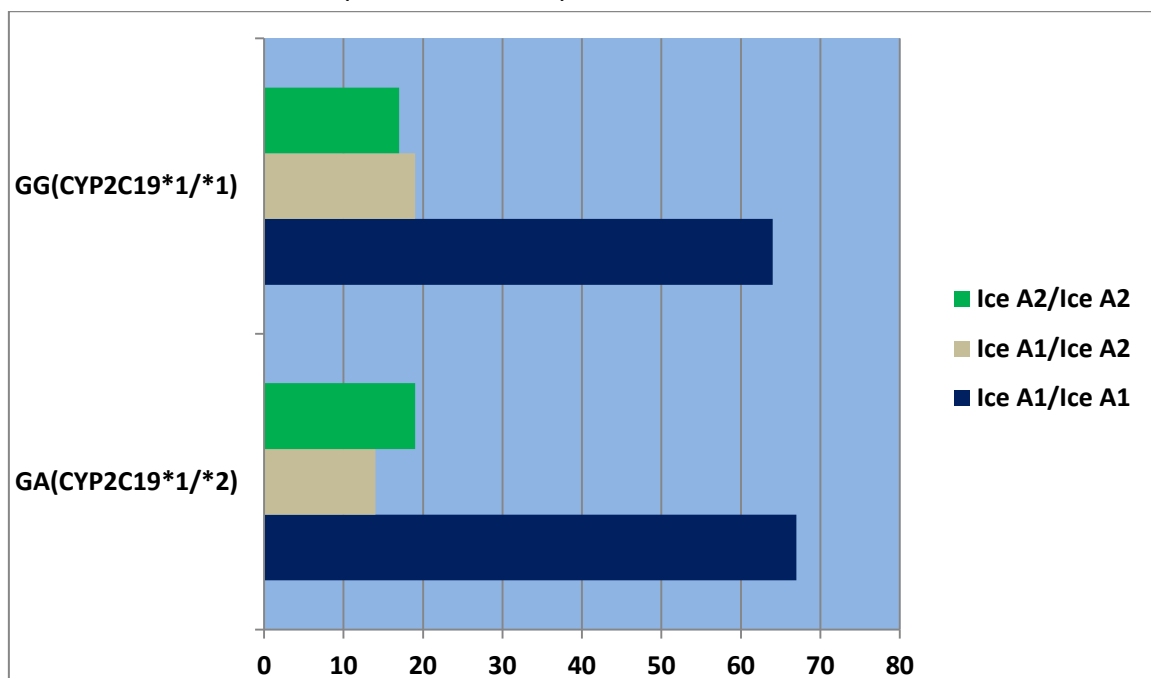


Рисунок 2. Встречаемость генотипов вирулентного гена

Ice A бактерий *H.pylori* во взаимосвязи с генотипами полиморфизма G681A гена CYP2C19 у пациентов с КЗЗ (%)

Результаты исследования показали, что у пациентов, с содержащими нормальный-«дикий» аллель генотипом GG(CYP2C19*1/*1) наличие инфекции *H.pylori* с генотипом Ice A1/Ice A1 составило 64%, с генотипом Ice A1/Ice A2 – 19% и с генотипом Ice A2/Ice A2 – около 17% (рис. 2). А у пациентов с содержащим «дикие» и «мутантные» аллели гетерозиготным генотипом GA(CYP2C19*1/*2) наличие изучаемых генотипов бактерии были в в 67%, 14% и 19% случаев соответственно. Нужно отметить, что в выборке больных с КЗЗ содержащий «мутантный» аллель генотип AA(CYP2C19*2/*2) не был выявлен.

После проведения эрадикационной фармакотерапии КЗЗ, результаты лечения были оценены как выздоровление – у 21% больных, улучшение – 57% пациентов, без улучшения – у 16% больных и отмечались осложнения – у 6% пациентов.

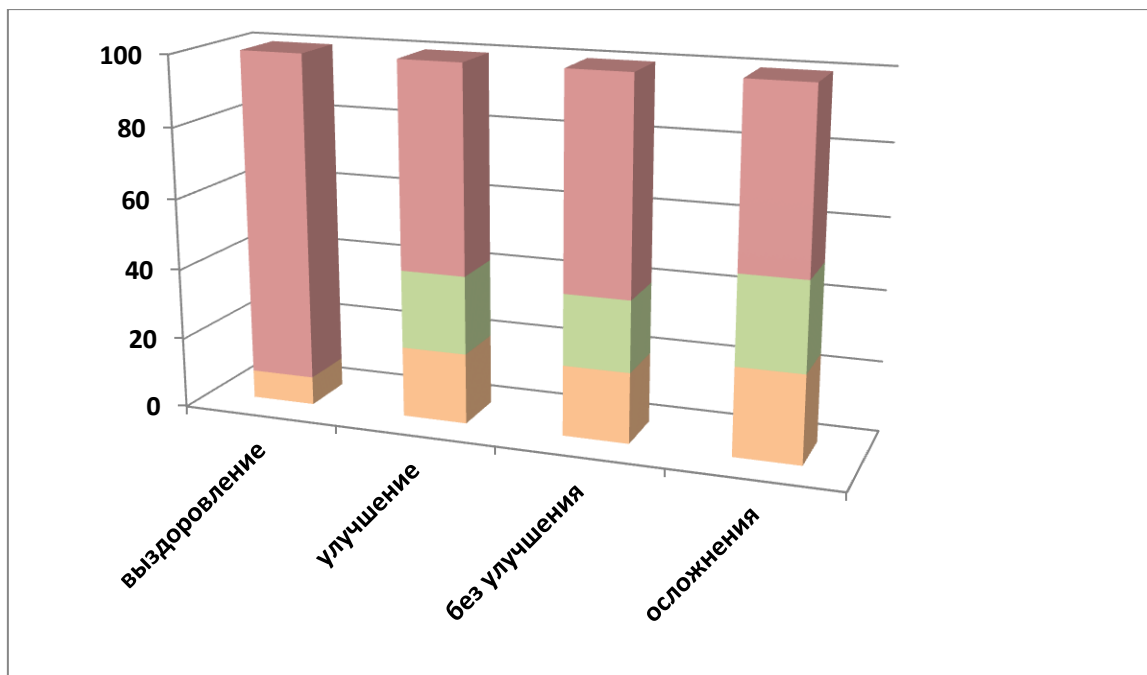


Рисунок 3. Взаимосвязь генотипов вирулентного гена Ice A бактерий *H.pylori* с результатом фармакотерапии КЗЗ

По генотипам бактерии *H.pylori* эти результаты были охарактеризованы следующим образом (рис. 3): среди больных с выздоровлением в 92% случаев было отмечено наличие генотипа Ice A1/Ice A1 инфекции *H.pylori*, у 8% наличия генотипа Ice A2/Ice A2 *H.pylori*, а генотип Ice A1/Ice A2 выздоровлением не охарактеризован; у пациентов с улучшением в своё время был выявлен наличие генотипа Ice A1/Ice A1 в 58% случаев, наличие генотипа Ice A1/Ice A2 инфекции – в 22% и наличие генотипа Ice A2/Ice A2 *H.pylori* – в 20% случаев; у больных без улучшения наличие генотипа Ice A1/Ice A1 бактерии *H.pylori* был выявлен в 60% случаев и наличие двух остальных генотипов по 20% случаев; у пациентов с осложнениями у каждого второго был выявлен генотип бактерии Ice A1/Ice A1, и у каждого четвертого пациента остальные генотипы инфекции *H.pylori*.

ВЫВОДЫ

Исходя из вышеизложенного нужно отметить, что генотип Ice A1/Ice A1 вирулентного гена бактерии Ice инфекции *H.pylori* выявляется у больных с КЗЗ в большей степени чем другие генотипы бактерии. Кроме того, этот генотип бактерий *H.pylori* чаще ассоциируется с “диким” аллельным вариантом G полиморфизма G681A гена CYP2C19, ответственного за метаболизм ИПП - препаратов основного ряда при эрадикации инфекции *H.pylori*. Это указывает на влияние генотипов как и пациента, так и бактерий на результаты фармакотерапии. Как было выявлено, у пациентов с наличием генотипа Ice A1/Ice A1 вирулентного гена бактерии Ice инфекции *H.pylori* эрадикационная терапия была успешной и выздоровление было в наибольших случаях. Таким образом, генотипирование как пациента, так и бактерий *H.pylori* имеют индивидуальные особенности, что указывает на персонификацию фармакотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Барышникова Н. В., Суворов А. Н., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике // ЭИГГ. 2008. №6.

URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskikh-osobennostey-helicobacter-pylori-v-patogeneze-zabolevaniy-organov-pishevareniya-ot-teorii-k-praktike-1>.

2. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori* // КМАХ. 2018. №1.

URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-svoystva-i-virulentnost-helicobacter-pylori>

3. Карева Е. Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп //РМЖ. – 2021. – Т. 29. – №. 4. – С. 68-73.

4. Кличова Ф. К., Мавлянов И. Р., Мусаева Д. М. Influence of genes on pharmacotherapy of ulcer disease //Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 147-150.

5. Леонова М. В. Генетический полиморфизм CYP2C19-предиктор клинической эффективности ингибиторов протонной помпы //Лечебное дело. – 2015. – №. 4. – С. 30-39.

6. Максимов М. Л. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. – 2021

7. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов *H. pylori* на клинико – эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков. Педиатрия 2007, 86,5:28-32.

8. Мусаева Д. М., Сагдуллаева Г. У. *Helicobacter pylori* и его значение в возникновении и течении заболеваний гастродуоденальной зоны //Integrative dentistry and maxillofacial surgery. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 69-74.

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

10. Ochilov A.K., Musayeva D.M. "Treatment of chronic gastritis depending on allelic variants of the CYP2C19 gene" "Topical issues of medical science in the XXI century" Tashkent, 04/25/2019.

11. Ochilov A.K., G.S.Ochilova. "The value of the CYP2C19 gene in pharmacotherapy in chronic gastritis" Problems of Biology and Medicine, 2019, No. 4 (113) 250-252 p

Ochilova G.S., Musaeva D.M. The effect of polymorphism of the MDR1 gene on the effectiveness of treatment of chronic gastritis. //New Day in Medicine 1 (29) 2020.309-312 s.