

КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГЕНОТИПЫ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ: ОСОБЕННОСТИ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ



Мусаева Дилфуза Махмудовна

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

КИСЛОТАГА БОҒЛИҚ БЎЛГАН КАСАЛЛИКЛАР ВА БАЎЗИ ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЕНЛАРИНИНГ ГЕНОТИПЛАРИ: ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УЧРАШ ЧАСТОТАСИ

Мусаева Дилфуза Махмудовна

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

ACID-DEPENDENT DISEASES AND GENOTYPES OF SOME PHARMACOKINETICS GENES: FEATURES AND FREQUENCY

Musayeva Dilfuza Makhmudovna

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: info@bdti.uz

Резюме. Ушбу мақола гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, сурункали гастрит, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичакнинг яраси каби кислотага боғлиқ касалликлар (КБК) билан оғриган беморларнинг генотипик хусусиятларини ўрганиш натижаларини умумлаштиради. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, MDR-1 генининг C3435T полиморфизмининг "мутант" аллели TT ни ўз ичига олган гетерозиготли CT генотипи КБКлар орасида кўпроқ аниқланади, бу P-гликопротеин оқсилнинг функционал фаоллиги ўзгаришини кўрсатади. Шунга ўхшаш ўзгаришлар CYP2C19 генининг G681A полиморф маркерининг генотиплари бўлган беморларда ҳам аниқланди, бу КВД фармакотерапиясининг тимсолини кўрсатади.

Калит сўзлар: MDR-1 гени, MDR генининг C3435T полиморфизми, CYP2C19 гени, CYP2C19 генининг G681A полиморф белгиси, кислотага боғлиқ касалликлар.

Abstract. This article summarizes the results of a study of the genotypic characteristics of patients with acid-dependent diseases (ACD), which include gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, and peptic ulcer of the stomach and duodenum. The results of the study show that the heterozygous CT genotype and containing the "mutant" allele TT of the C3435T polymorphism of the MDR-1 gene are determined more often among CGZs, which indicates a change in the functional activity of the P-glycoprotein protein. Similar changes were found among patients with genotypes of the G681A polymorphic marker of the CYP2C19 gene, which indicates the personification of the pharmacotherapy of CVD.

Key words: MDR-1 gene, C3435T polymorphism of the MDR gene, CYP2C19 gene, G681A polymorphic marker of the CYP2C19 gene, acid-dependent diseases.

Актуальность. Известно, что генетические особенности каждого человека имеют прямое влияние на все процессы, протекающие в организме, в том числе и на метаболизм лекарственных средств, которые также имеют индивидуальный характер и обеспечивается особенностью генов, влияющих как на фармакокинетику, так и фармакодинамику выбранных для фармакотерапии лекарственных средств (ЛС). К таким генам относят гены MDR-1 и CYP2C19 [5, 13], которые участвуют в механизмах фармакокинетики ЛС, чем и вызван большой интерес исследователей всего мира к этим генам [11, 19]. Изучение влияния генов MDR-1 и CYP2C19 на метаболизм ЛС,

которые напрямую имеют влияние на эффективность и безопасность лечения кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), к которым учёные мира относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, хронический гастрит и язвенную болезнь являются актуальным и востребованным [9, 15].

Так, Ген MDR-1 (multidrug-resistance gene) - ген множественной лекарственной устойчивости, является основным геном, регулирующим создания необходимой внутриклеточной концентрации ЛС [1]. Ген MDR-1 кодирует активный белок-транспортёр P-гликопротеин (P-gp), (в переводе от англ. «permeability» означает «проницаемость»), который обеспечивает проникновение

или выведение – эффлюкс ЛС из клетки [3]. Ген MDR-1 имеет несколько полиморфизмов - С1236Т, G2677Т и С3435Т, которые носят этнический характер [12]. Было обнаружено, что один из них, синонимичный однонуклеотидный полиморфизм С3435Т (молчащая мутация), связан с измененной функциональной активностью белка Pgp [20]. Полиморфный вариант С3435Т гена MDR-1 имеет следующие генотипические варианты:

- генотип СС – характеризуется нормальной функцией белка Pgp;
- генотип СТ – характеризуется средней активностью белка Pgp;
- генотип ТТ – характеризуется наиболее повышенной функцией белка Pgp [21].

Известно, что ферменты семейства цитохрома Р-450 обеспечивают метаболизм всех ксенобиотиков, поступающих в организм [7, 16]. Эти ферменты кодируются генами, изменение которых приводит к изменению ферментов метаболизма. Одним из таких генов является ген СУР2С19 [4], который участвует в метаболизме ряда ЛС, одним из которых являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), играющие важную роль в краткосрочном и долгосрочном лечении КЗЗ пищеварительной системы [14, 22]. Наличие полиморфных вариантов гена СУР2С19 приводит к изменению ферментативной активности кодируемого изофермента, что проявляется в метаболизме популяции наличием медленных, промежуточных, быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов ЛС [8, 17].

Генотипирование больных по генам участвующим в фармакокинетике ЛС [2, 6] является актуальной, так как внедрение подобного тестирования обеспечивает высокую эффективность и

безопасность фармакотерапии КЗЗ, что и явилось целью данного исследования.

Материалы и методы исследования.

Проведены кроме общеклинических обследований больных с КЗЗ и молекулярно-генетические исследования, где из периферической венозной крови, взятой с помощью вакуумной системы, содержащей антикоагулянт К2-ЭДТА, выделяли геномную ДНК, по показаниям инструкции набора для выделения ДНК/РНК (Рибо-преп, Интерлабсервис, Россия) или с методикой, Mathew С. С, 1984, с некоторыми модификациями. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени по генам MDR-1 и СУР2С19. Для этого были использованы олигонуклеотидные праймеры и аллель-специфичные флуоресцентные зонды и набор для проведения ПЦР-РВ (ПРОИЗВОДСТВО НАБОРА компании ООО «Синтол» (г. Москва, Россия)). Результаты молекулярно-генетических исследований оформлены по двум детекторам FAM и HEX в виде кривых графических изображений. Также полученные результаты статистически были обработаны методом, с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При изучении генотипической принадлежности больных с КЗЗ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1 (рис. 1) содержащий «дикий аллель» генотип СС определялся у 16% пациентов, содержащий «мутантный» генотип ТТ у 24% больных, а гетерозиготный генотип СТ был выявлен у 60% пациентов с КЗЗ.

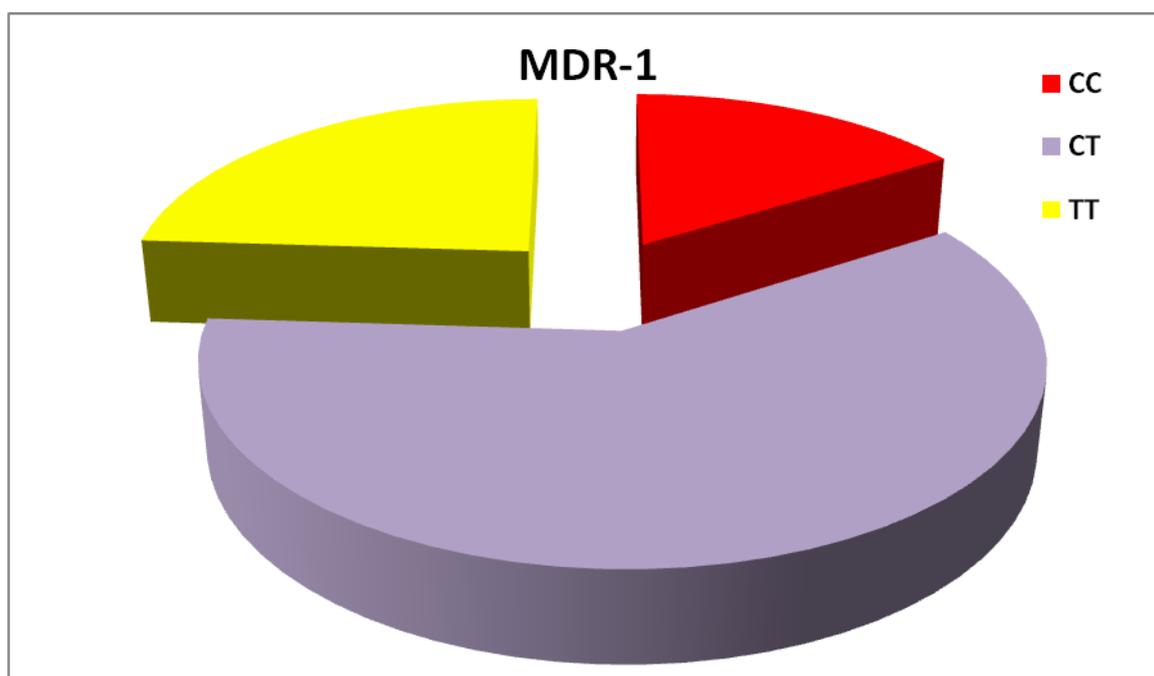


Рис. 1. Встречаемость генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR-1 среди больных с КЗЗ

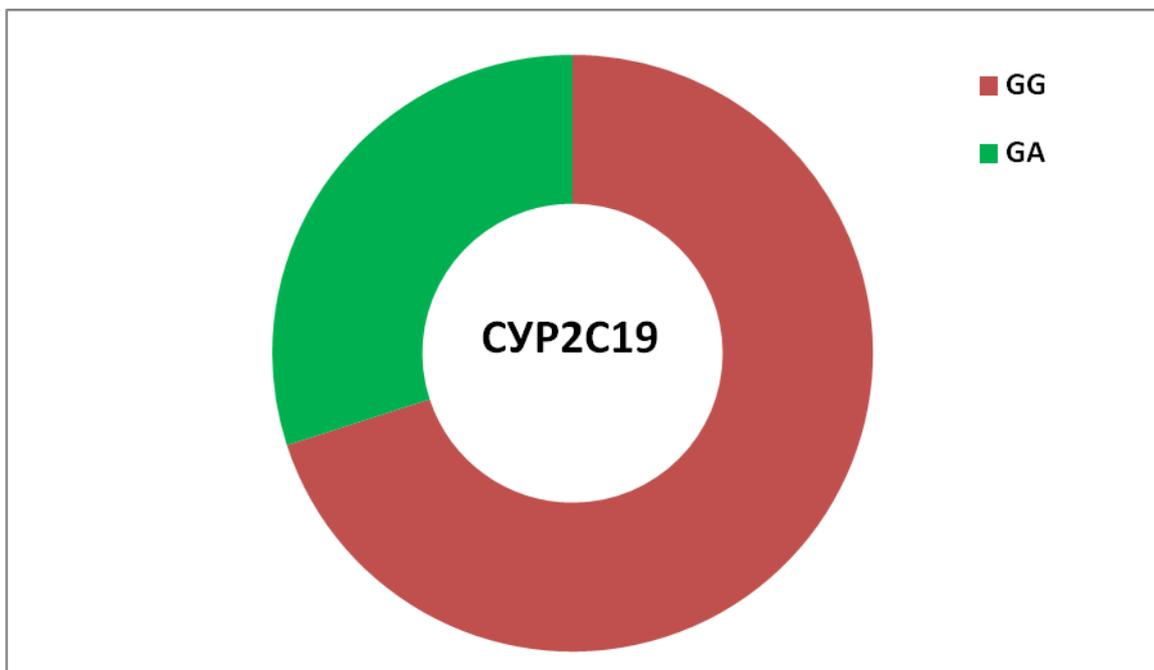


Рис. 2. Встречаемость генотипов полиморфизма G681A гена CYP2C19 среди больных с КЗЗ

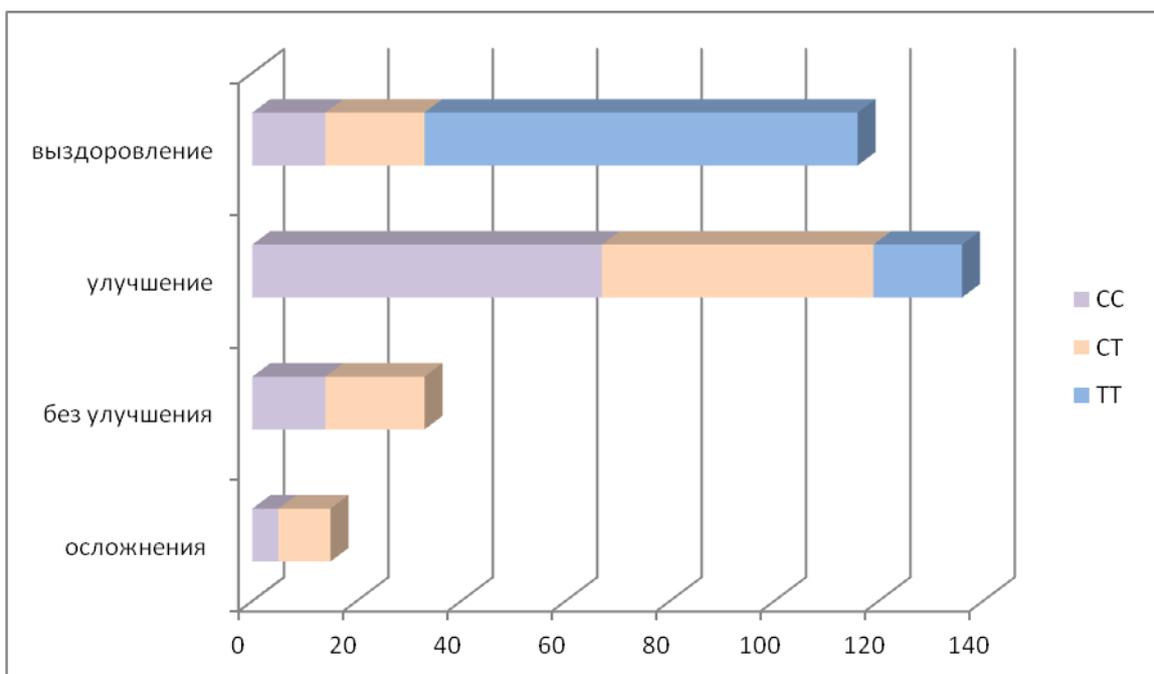


Рис. 3. Оценка результатов фармакотерапии КЗЗ по генотипам полиморфизма C3435T гена MDR-1

Генотипические варианты полиморфизма G681A гена CYP2C19 (рис. 2) среди больных с КЗЗ были иначе. Так, если «дикий» генотип GG выявлялся в 70% и гетерозиготный генотип GA в 30% случаев, то «мутантный» генотип AA практически не определялся.

Нам было интересно оценить результаты фармакотерапии КЗЗ в зависимости от генотипа пациента по изучаемым генам. Больные получали эрадикационную терапию, рекомендованную Маастрихт V и Киотским консенсусом, включающая двойную дозу ИПП, два антибактериальных средства и в некоторых случаях висмутсодержащий препарат де-нол. Результаты фармакотерапии были оценены как выздоровление, улуч-

шение, без улучшения и осложнения по принятым критериям.

Выздоровление среди генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1 (рис. 3) среди больных с генотипом TT было больше – 83% чем остальные генотипы, а улучшение отмечалось больше – 67% среди больных с генотипом CC, однако без улучшения и даже осложнения были больше выявлены среди пациентов с гетерозиготным генотипом CT.

При оценке результатов фармакотерапии КЗЗ по генотипическим вариантам полиморфизма G681A гена CYP2C19 (рис. 4) лучшие показатели имели больные с генотипом GG, где улучшение отмечались в 62% случаев и выздоровление в 26%

случаев, однако у пациентов с генотипом GA выявлены без улучшения или осложнения больше чем генотип GG. Генотип AA не выявлен.

Ученые мира считают, что в эффективность фармакотерапии имеет прямое влияние длительность анамнеза по болезни. Мы в своих исследованиях тоже изучили этот показатель в ракурсе генотипической принадлежности больного по изучаемым генам. Оказалось, что больные с «мутантным» генотипом TT и гетерозиготным генотипом CT полиморфного маркера С3435Т гена MDR-1 (рис. 5) в около 60% случаев имеют анамнез от 1 года до 5 лет, также пациенты с генотипом CC имеют в среднем 5 летний анамнез.

При определении взаимосвязи длительности анамнеза с генотипической принадлежностью больного по генотипам полиморфизма G681A гена CYP2C19 (рис. 6) выявлено, что у каждого второго больного с гетерозиготным генотипом GA длительность анамнеза составляет от 1 года до 5 лет и у каждого четвертого пациента этот параметр либо до 1 года, либо от 5 до 10 лет. В отличие от гетерозиготного генотипа GA у больных с генотипом GG кроме указанных показателей еще у 13% пациентов имеется более 10 летний анамнез K33.

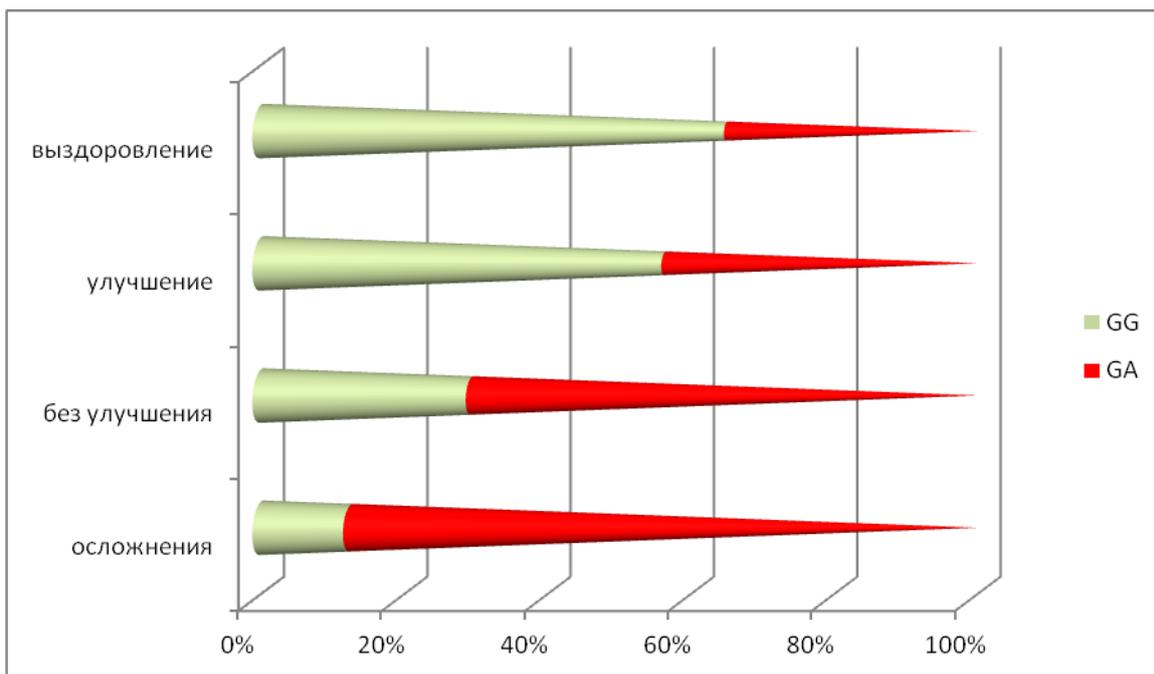


Рис. 4. Оценка результатов фармакотерапии K33 по генотипам полиморфизма G681A гена CYP2C19

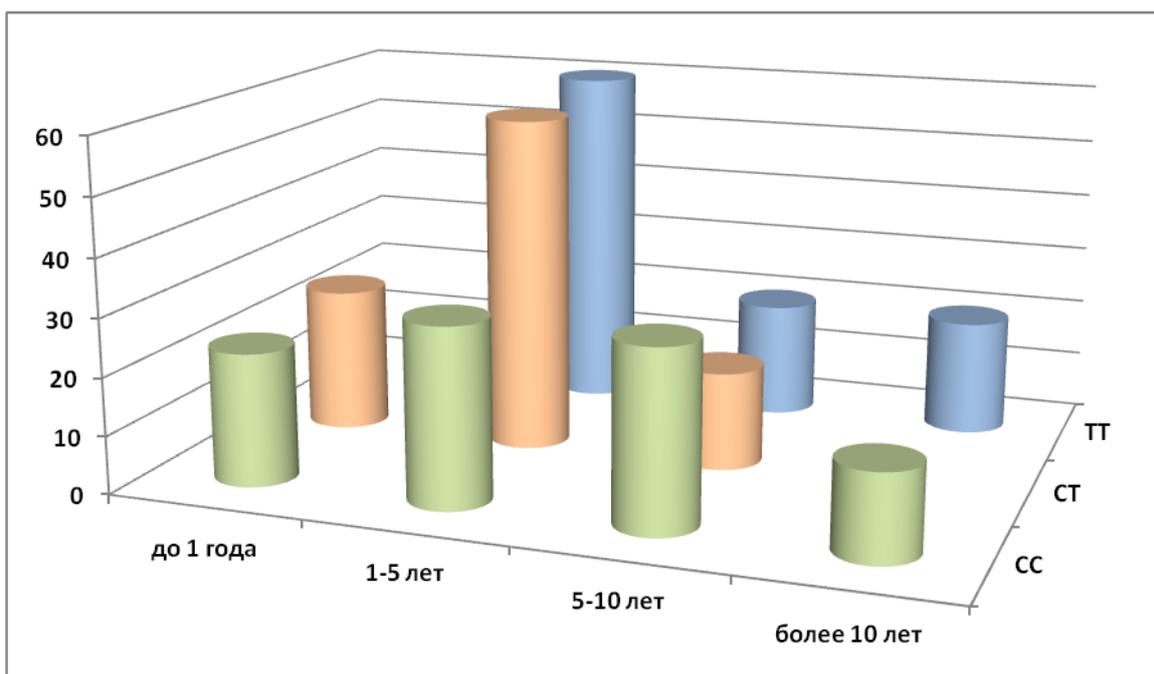


Рис. 5. Длительность анамнеза K33 в зависимости от генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR-1

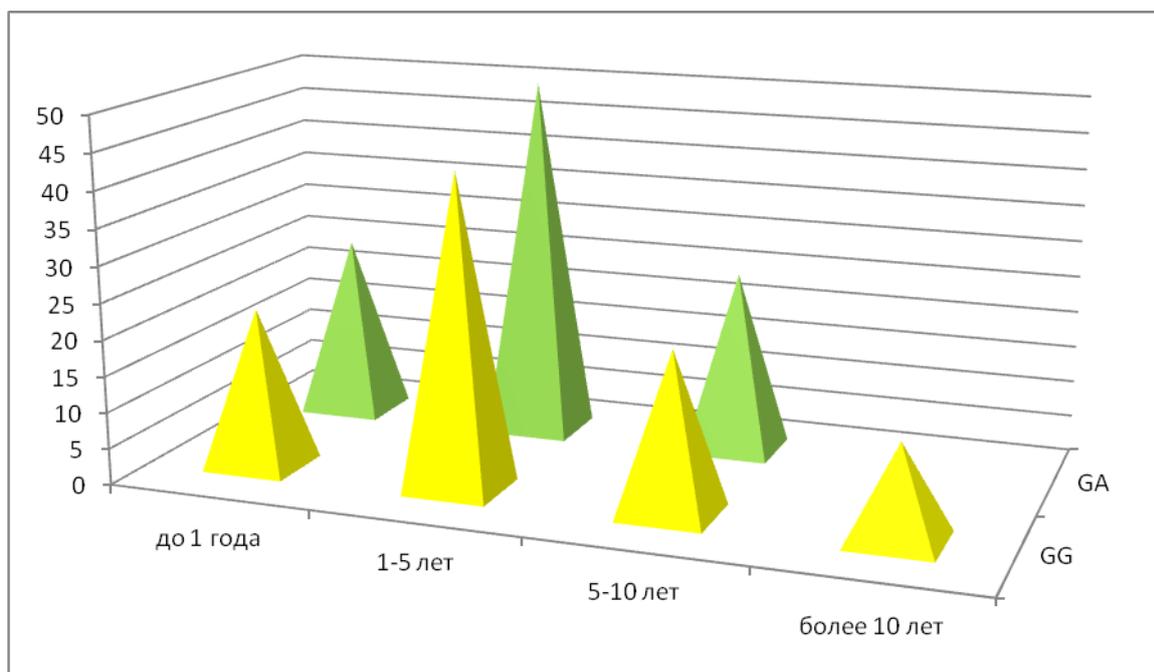


Рис. 6. Длительность анамнеза КЗЗ в зависимости от генотипов полиморфизма G681A гена CYP2C19

Выводы. Таким образом, как видно из вышеизложенного среди пациентов с КЗЗ больше регистрируются больные с гетерозиготным генотипом СТ, содержащий «дикий» и «мутантный» аллели генотип полиморфизма С3435Т гена MDR-1, характеризующийся средней активностью белка Pgp. Кроме того у каждого четвертого больного имеется «мутантный» генотип ТТ характеризующийся наиболее повышенной функцией белка Pgp, что способствует быстрому эффлюксу ЛС и снижению эффективности фармакотерапии, что проявляется в уменьшении показателя выздоровления больных с КЗЗ. Такие же изменения в генотипических вариантах гена CYP2C19 приводит к уменьшению эффективности препаратов первого ряда фармакотерапии КЗЗ – ингибиторов протонной помпы, что указывает на персонализацию фармакотерапии для повышения эффективности и безопасности лечения.

Литература:

1. Абдашимов Зафар Бахтиярович Роль полиморфизма гена MDR1 для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме // Вестник современной клинической медицины. 2022. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfizma-gena-mdr1-dlya-naznacheniya-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-pri-bolevom-sindrome>
2. Аввакумова Н.В., Чибыева Л.Г., Васильев Н.Н. и др. Клинико-морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у больных кислотозависимыми заболеваниями // Медицинские науки. 2016. № 3 (04). С. 8–10.
3. Зейнитдинова З. А., Ризаев Ж. А., Орипов Ф. С. Степень цитологического поражения эпителия слизистой оболочки щеки при COVID-19 // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 2.
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. Кличова Ф. К., Очилова Г. С. Значение гена MDR-1 фармакотерапии //Сборник тезисов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE. – 2019.
6. Леонова М. В. Генетический полиморфизм CYP2C19-предиктор клинической эффективности ингибиторов протонной помпы //Лечебное дело. – 2015. – №. 4. – С. 30-39.
7. Максимов М. Л. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. – 2021
8. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Этнические особенности в Российской Федерации полиморфизма гена CYP2C19, ассоциированного с нарушением ответа на клопидогрел. Молекулярная медицина, 2014. 1: 13-21
9. Мусаева О. Т., Ризаев Ж. А., Халилова Б. Р. Здоровое старение как показатель качество жизни. организация медицинской помощи для лиц старческого и пожилого возраста // "International scientific and practical conference" the time of scientific progress". – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 27-34.
10. Мусаева Д. М. Персонализация фармакотерапии – требование времени

//Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 47-49.

11. Мусаева Д. М., Очилова Г. С. Значение гена MDR-1 в фармакотерапии при хронических гастритах //Проблемы биологии и медицины. – 2019. – №. 4. – С. 113.

12. Очилова Г. С. Генотип пациента–основной показатель для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии хронического гастрита //Вестник науки и образования. – 2021. – №. 13-1 (116). – С. 99-104.

13. Очилов А. К., Очилова Г. С. Клиническая значимость полиморфизмов гена CYP2C19 //Университетская наука: взгляд в будущее. – 2020. – С. 376-379.

14. 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.

15. Ризаев Ж. А. и др. Проявления коронавирусной инфекции SARS-COV-2 в полости рта //Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 2.

16. Умурзаков З. Б., Ризаев Ж. А., Умиров С. Э. Основы обеспечения адекватной организации профилактики Covid-19 // Проблемы биологии и медицины. – 2021. – Т. 2. – С. 127.

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 Clinica, 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. 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

19. Kamilovich O. A. Features of the Relationship of the Carrier of Allelic-Genotype Variants of the CYP2C19 Gene in Patients With Chronic Gastritis //Journal of Innovation, Creativity and Art. – 2022. – Т. 1. – С. 20-26.

20. Ochilova Gulrukh Saidovna. Polymorphism of the MDR1 Gene as a Marker of Personification of Pharmacotherapy of Chronic Gastritis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2021 11(12) С. 866-870

21. Sokova EA. Monitoring post-approval drug safety in pregnancy: lotype of MDR1 on P-glycoprotein trafficking and ibutilide-induced pharmacogenetic aspects. Safety and Risk of Pharmacotherapy block of HERG. Pharmacogenomics J. 2009; 9 (3): 194-201. 2015; (3): 30-5 (in Russian).

22. Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int. 2016;27:339–347.

КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГЕНОТИПЫ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ: ОСОБЕННОСТИ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ

Мусаева Д.М.

Резюме. В представленной статье обобщаются результаты исследования генотипических особенностей больных с кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ), к которым относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, а также язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстного кишечника. Результаты исследования показывают, что гетерозиготный генотип СТ и содержащий «мутантный» аллель генотип ТТ полиморфизма С3435Т гена MDR-1 определяется чаще среди КЗЗ, что указывает на изменение функциональной активности белка Р-гликопротеина. Подобные изменения выявлены среди пациентов с генотипами полиморфного маркера G681A гена CYP2C19, что указывает на персонификацию фармакотерапии КЗЗ.

Ключевые слова: ген MDR-1, полиморфизм С3435Т гена MDR, ген CYP2C19, полиморфный маркер G681A гена CYP2C19, кислотозависимые заболевания.