

HELICOBACTER PYLORI – КАК ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР КИСЛОТАЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Мусаева Д.М., Очилова Г.С.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

В статье рассматриваются результаты генотипического исследования больных с хроническим гастритом в зависимости от ассоциированности с H. pylori в Бухарском регионе по полиморфным маркерам T3435C, G2677T и C1236T гена MDR-1. Оказалось, что в настоящем регионе хронический гастрит ассоциированный с Helicobacter pylori преобладают у пациентов с генотипом C/C по полиморфному маркеру T3435C (82%).

Ключевые слова: ген MDR-1, полиморфизм, хронический гастрит, полиморфные маркеры T3435C, G2677T и C1236T гена MDR-1.

HELICOBACTER PYLORI - AS AN ETHIOPATHOGENETIC FACTOR OF ACID- DEPENDENT DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

Musayeva D.M., Ochilova G.S.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

The article presents the results of a genotypic study of patients with chronic gastritis depending on the association with H. pylori in the Bukhara region by polymorphic markers T3435C, G2677T and C1236T of the MDR-1 gene. It turned out that in the present region, chronic gastritis associated with Helicobacter pylori prevails in patients with the C / C genotype according to the T3435C polymorphic marker (82%).

Key words: MDR-1 gene, polymorphism, chronic gastritis, polymorphic markers T3435C, G2677T and C1236T of the MDR-1 gene.

HELICOBACTER PYLORI - HAZM TIZIMINING KISLOTA GA BOG'LIQ KASALLIKLARINING ETIOPATOGENETIK OMILI SIFATIDA

Musaeva D.M., Ochilova G.S.

Buxoro davlat tibbiyot institute

✓ Rezyume

Maqolada Buxoro regionida H. pylori bilan assotsiatsiyalangan surunkali gastrit bilan og'rigan bemorlarning MDR-1 geni T3435C, G2677T va C1236T polimorfik markerlari bo'yicha genotiplarini o'rganish natijalari keltirilgan. Ma'lum bo'lishicha, ushbu regionda Helicobacter pylori bilan bog'liq bo'lgan surunkali gastrit T3435C polimorfik markerining C/C genotipli bemorlarda ko'proq uchraydi (82%).

Kalit so'zlar: MDR-1 geni, polimorfizm, surunkali gastrit, MDR-1 genining T3435C, G2677T va C1236T polimorfik markerlari.

Актуальность

Кислота зависимые заболевания пищеварительной системы, это гастриты и язвенная болезнь – заболевания многофакторного генеза, однако в настоящее время в этиопатогенезе этих заболеваний ведущее значение придается инфекционному агенту – *Helicobacter pylori* [10, 13]. *Helicobacter pylori* выявляется у 80% взрослого населения России и большая часть кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы ассоциированы с данной инфекцией. Патогенез этих заболеваний традиционно описывают как дисбаланс между факторами “агрессии” и факторами “защиты” слизистой оболочки, возникающий на фоне хронического хеликобактерного воспаления [4, 19]. Для людей, инфицированных *Helicobacter pylori*, риск развития гастритов, язвенной болезни и рака желудка в течение жизни составляет 10–20 и 1–2 % соответственно. Через несколько месяцев острый хеликобактерный гастрит трансформируется в хронический с постепенным формированием либо антрального гастрита, либо пангастрита [17,22]. Ключевым фактором, определяющим топографию гастрита, а значит, вероятность развития язвенной болезни ДПК или рака желудка, является уровень секреции соляной кислоты. При преимущественной локализации в антральном отделе инфекция *Helicobacter pylori* значительно нарушает регуляцию секреции соляной кислоты [7,19]. С одной стороны, происходит избыточное ощелачивание антрального отдела желудка продуктами гидролиза мочевины, образующимися в результате действия бактериальной уреазы, следствием чего является гипергастринемия. С другой стороны, хроническое воспаление в антральном отделе стимулирует G-клетки и подавляет активность D-клеток, что также ведет к гипергастринемии и снижению продукции соматостатина. Все это в свою очередь еще больше потенцирует функцию париетальных клеток и гиперхлоргидрию [5,16]. Вероятность возникновения этих заболеваний может зависеть от вирулентных и патогенных свойств бактериального штамма, генетических особенностей организма хозяина и факторов окружающей среды [6,18,20].

Многими учеными указывается, что не только развитие патологического процесса в организме зависит от генетического статуса организма, но и эффективность лечения

напрямую зависит от генетических механизмов [1, 25]. Известно, что эффективность лечения зависит от уровня проникновения лекарственных средств в органы-мишени [2, 14]. Лекарственные препараты всасываются не только пассивной диффузией, но и проникают в органы с помощью некоторых генов - одним из таких генов является MDR-1, то есть Р-гликопротеин (Mitchell A., 2005). По данным современной литературы эффективность лечения конкретной патологии зависит от активности данного гена [9, 21]. Имеющиеся литературные данные показывают важное значение в эффективности лечения того факта, что является ли применяемое лекарственное вещество субстратом этого гена или его ингибитором, в какой дозировке это лекарственное вещество применяется, что определяет эффективность лечения [3, 24].

Таким образом, в настоящее время роль *Helicobacter pylori* в этиопатогенезе кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы представляется доказанной [8].

Однако, исследования, посвященные влиянию полиморфизмов гена MDR-1 на ассоциированность с *H. pylori* кислотозависимых заболеваний, на течение и эффективность лечения малоизучено, особенно в Бухарском регионе, что и явилось нашей целью.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 104 больных с хроническим гастритом, находившиеся на стационарном лечении и наблюдении в Бухарской областной МПКБ. Контрольную группу составили 96 здоровых людей, не имевших в анамнезе патологии со стороны пищеварительного тракта, проживающие в Бухарской области, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной группе пациентов с хроническим гастритом.

Возраст больных с хроническим гастритом колебался от 18 до 67 лет. При этом следует заметить, что среди больных с хроническим гастритом преобладали женщины.

Начальным этапом нашей работы был подбор и оптимизация работы системы олигопраймеров для детекции полиморфизма rs4244285 гена CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A. Нуклеотидные последовательности детекции полиморфизма

rs4244285 гена CYP2C19 подбирали с использованием программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США) и синтезированы в ООО «Синтол» и НПФ «Литех» (г. Москва).

Остальные компоненты были приобретены у ведущих мировых производителей – «Serva» (Германия), «Sigma» (США), "Хеликон" НПФ «Литех», Сибэнзим (Россия) и т.д.

Адаптация систем праймеров для стандартного ПЦР анализа проведена при помощи ПЦР-анализаторов «AppliedBiosystems 2720» (США) и Rotor-Gene 6000 (Corbett Австралия). Для амплификации использовали реакционную смесь объемом 25 мкл, которая содержала 2.5 мкл 1 ОхТaq-буфера (67 мМтрис-НСl (рН 8.8), 16.6 мМ (NH₄)₂SO₄, 2.5мМ MgCl₂, 0.01% Tween-20), 0.1 мкг геномной ДНК, смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 200 мкМ каждого), 1 ед. ДНК-полимеразы Termusaquaticus (производства фирмы «Силекс», г. Москва) и 5-10 пМ локуспецифичных олигонуклеотидных праймеров. Температурно-временные параметры изменяли в зависимости от пар олигопраймеров.

Для детекции rs4244285 гена CYP2C19: предварительная денатурация – 940С (1 мин. 1 цикл), 35 циклов амплификации: 930С (10 сек) – денатурация, 640С (10 сек) – отжиг праймеров, 720С (20 сек) – элонгация, и заключительный синтез 720С (1 мин. 1-цикл), 10 мин хранение.

Полиморфные участки гена CYP2C19 выявляли с помощью метода ПЦР-SSP.

Специфичность и количество амплифицированных фрагментов проверяли методом электрофореза в агарозном геле.

Результат и обсуждение

Индивидуальная изменчивость лекарственного ответа является одной из основных проблем в современной клинической практике [11]. Генетическая изменчивость генов, кодирующих данные ферменты, генотип пациента играет важную роль в проявлении индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам [12, 23].

С использованием модифицированного метода детекции нами были исследованы полиморфизмы гена MDR-1: полиморфизм Т3435С гена MDR-1, который имеет варианты генотипов С/С, Т/Т, Т/С; полиморфизм G2677Т гена MDR-1, имеющий варианты генотипов G/G, Т/Т, G/Т и полиморфизм С1236Т гена MDR-1, который имеет варианты генотипов С/С, Т/Т, С/Т.

Следует указать, что, в структуре изученной нами группе больных с хроническим гастритом, проживающих в Бухарском регионе в зависимости от ассоциации с *Helicobacter pylori* (рисунок 1), у пациентов по полиморфному маркеру Т3435С гена MDR-1 пациентов с генотипом С/С оказалось более 84%, а 79% пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* имели генотип Т/Т и более 54% больных оказались носителями гетерозиготного генотипа Т/С, которые имели выявленный хронический гастрит ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Однако, хронический гастрит, неассоциированный с *Helicobacter pylori* у пациентов с подобным генотипом оказался в 46% случаев.

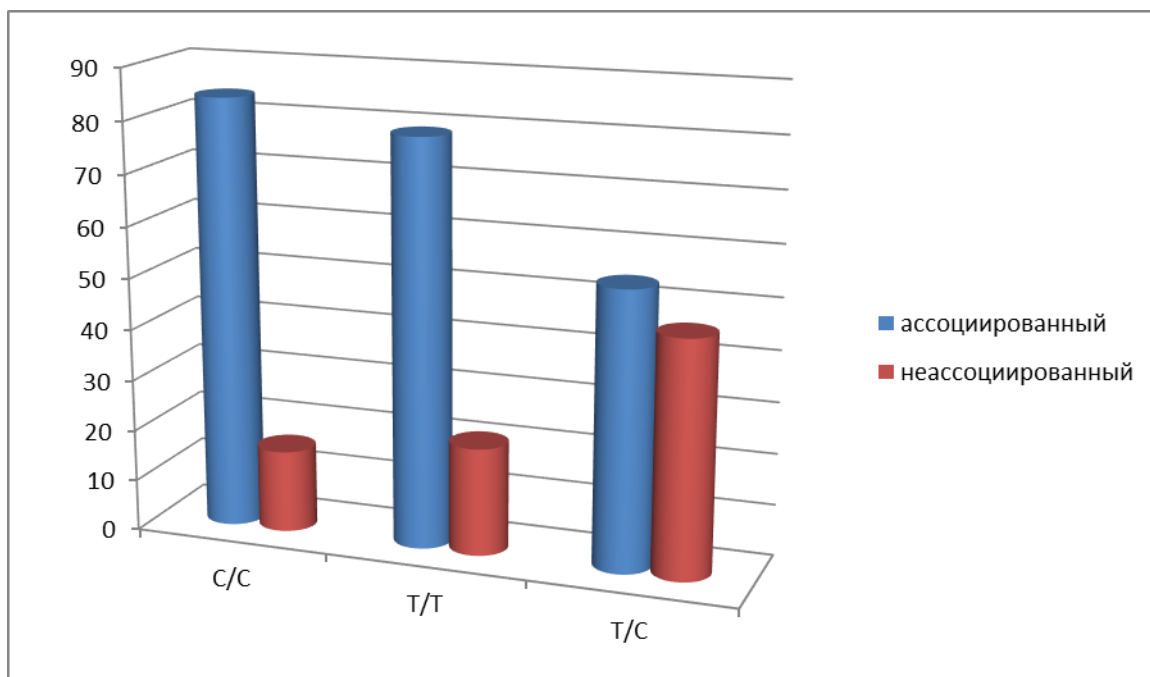


Рисунок 1. Частота распределения генотипов полиморфизма T3435C гена MDR-1 при хроническом гастрите в зависимости от ассоциации с *Helicobacter pylori*

Также, при изучении генотипических особенностей пациентов полиморфизма G2677T гена MDR-1 (рисунок 2), ассоциированный с *Helicobacter pylori* хронический гастрит имел место у 82% пациентов с генотипом T/T, а у более 67% больных выявлен генотип G/G и пациенты с

генотипом G/T составили 56%, у которых хронический гастрит ассоциировался с *Helicobacter pylori*. Нужно отметить, у пациентов с подобным генотипом хронический гастрит, неассоциированный с *Helicobacter pylori* выявлен у 44% случаев.

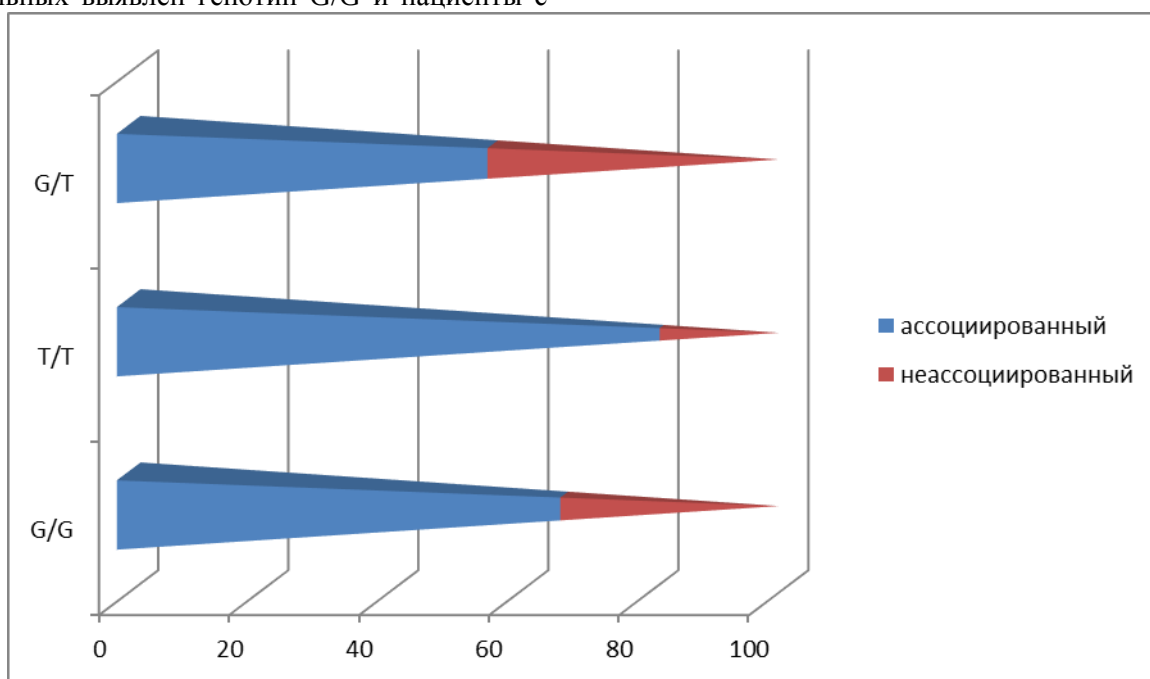


Рисунок 2. Частота распределения генотипов полиморфизма G2677T гена MDR-1 при хроническом гастрите в зависимости от ассоциации с *Helicobacter pylori*

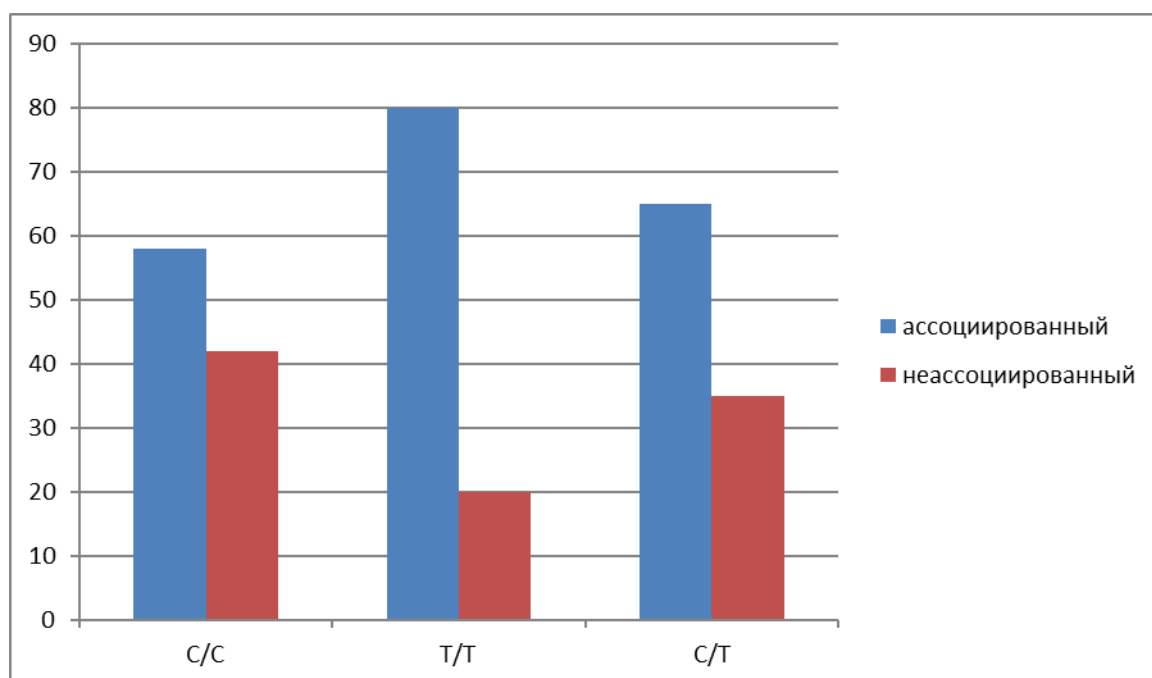


Рисунок 3. Частота распределения генотипов полиморфизма С1236Т гена MDR-1 при хроническом гастрите в зависимости от ассоциации с *Helicobacter pylori*

Хронический гастрит у пациентов с генотипом Т/Т полиморфизма С1236Т гена MDR-1 (рисунок 3), ассоциировался с *Helicobacter pylori* в 80% случаев, а у больных с генотипом С/Т подобного полиморфизма гена MDR-1 в 65% случаев заболевание ассоциировалось бактериальной этиологией, тогда как у пациентов с генотипом С/С этот показатель составил более 58%. У пациентов с подобным генотипом в 42% случаев хронический гастрит не ассоциировался с *Helicobacter pylori*.

Выводы

Таким образом, у пациентов с хроническим гастритом, проживающих в Бухарском регионе с гомозиготными генотипами (С/С, Т/Т и Т/Т соответственно полиморфизмам) ассоциированность с *Helicobacter pylori* высокая. Поэтому генетическая принадлежность пациента по полиморфизмам гена MDR-1 имеет значение в прогрессировании хронического гастрита, особенно ассоциированного с *Helicobacter pylori* заболевания. Мы считаем, что знание генотипической принадлежности пациента с хроническим гастритом проживающего в Бухарском регионе по полиморфизмам гена MDR-1 имеет огромное значение при подборе фармакотерапии и особенно эрадикационной терапии, и влияет на эффективность и безопасность применяемого лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Атаева М. А., Баратова М. С., Кобилова Г. А. Вирусные гепатиты, осложненные кардиомиопатиями //Новый день в медицине. – 2019. – Т. 25. – №. 1. – С. 91-94.
2. Баратова М. С., Атаева М. А. Оценка ранней дисфункции миокарда у больных с пороговой артериальной гипертензией и артериальной гипертензией I-степени //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №. 8-2. – С. 232-233.
3. Баратова М. С. и др. Эффективность тиотриазолина при аритмиях //Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 1. – №. 2 (13).
4. Вялов С.С. Хронический гастрит: клинические варианты и лечение. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 103–109. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.103-109
5. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Кривой В.В., Максимова Е.В. Гастрит, ассоциированный с *Helicobacter Pylori*: положения Киотского консенсуса и канцеропревенция//Крымский терапевтический журнал 2015, №3. С. 12-17. <http://crimtj.ru/Journal.files/26-2015-3/WN-Stilidi-Kyoto.pdf>
6. Лапина Т.Л. Значение кларитромицина в эрадикационной терапии инфекции

- Helicobacter pylori* // Consilium medicum. 2010. № 8. С. 14–18.
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Кучерявый Ю.А., Белявцева Е.В., Коровина Т.И., Баркалова Е.В. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии // Фарматека № 2 — 2011. С. 10–17.
 8. <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/8033.pdf>
 9. Мусаева Д. М., Очилова Г. С. Значение гена MDR-1 в фармакотерапии при хронических гастритах // Проблемы биологии и медицины. — 2019. — №. 4 (113).
 10. Мусаева Д. М., Очилова Г. С. Сурункали гастритни даволашда MDR-1 аллел вариантларининг акамияти // Материалы международной научно-практической онлайн-конференции "Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке" г. Ташкент. — 2019. — Т. 25.
 11. Ochilov A.K, Musaeva D.M., Features of cyp2c19 gene for individualized pharmacotherapy//New Day in Medicine 1(29)2020 62-65 <https://cutt.ly/JbSmwZ4>
 12. Ochilova G.S., Musaeva D.M., Influence of mdr-1 gene polymorphism on the effectiveness of treatment of chronic gastritis//New Day in Medicine 1(29)2020 301-304 <https://cutt.ly/hvNYHop>
 13. Очилов А.К., Мусаева Д. М. Лечение хронического гастрита в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2C19 // для проведения I-международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке». — 2019. — С. 267.
 14. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Четвертое московское соглашение) // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2010. № 5. С. 113–118
 15. Ataeva M. A., Jarylkasynova G. J., Baratova M. S. Assessment of heart rhythm disorders at left atrial stanning at early stages of left ventricular modeling // Journal of Critical Reviews. — 2020. — Т. 7. — №. 4. — С. 1695–1699.
 16. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808–25
 17. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143–53.
 18. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Metaanalysis: Sequential Therapy Appears Superior to Standard Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Patients Naive to Treatment. Ann Intern Med 2008;148:923–31.
 19. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146: 556–63.
 20. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2007;133:985–1001.
 21. Malfertheiner P. Bismuth Improves PPI-based Triple Therapy for *H. pylori* Eradication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:538–39
 22. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, FernandezBermejo M, et al. Clinical Trial: Clarithromycin vs. Levofloxacin in First-line Triple and Sequential Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1077–84.
 23. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Lyon/IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. — 1994. — Vol. 61. — P. 241–241.
 24. Pharmacogenomics. Ed. M. Rothstein Wiley-liss, New Jersey, 2003, 368 p.
 25. Zhou S.F., Di Y.M., Chan E., Du Y.M., Chow V.D., Xue C.C., Lai X., Wang J.C., Li C.G., Tian M., Duan W. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine// Curr. Drug. Metab. 2008, Oct. Vol.9, №8. P. 738–784.
 26. Zhou S.F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition//Xenobiotica. 2008, Jul. Vol.38, №7–8. P. 802–832.

Поступила 09.05. 2021