



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

11 (49) 2022

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

*Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

11 (49)

2022

ноябрь



Received: 20.10.2022
Accepted: 29.10.2022
Published: 20.11.2022

УДК 575.224.22: 616.33-002.2-085

ГЕНОТИПЫ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2C19 ПАЦИЕНТА С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ - ОСНОВА ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Клычова Ф.К., Джабборовва О.И.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

В статье рассматриваются результаты научных исследований на основе молекулярно-генетических исследований пациентов с язвенной болезнью по полиморфным вариантам G681A, G636A и C806T гена CYP2C19, генотипическая принадлежность и гендерные особенности пациентов, а также рекомендации по персонализации фармакотерапии язвенной болезни.

Ключевые слова: ген CYP2C19, генотипы, полиморфизмы G681A, G636A и C806T, язвенная болезнь, фармакотерапия.

GENOTYPES OF CYP2C19 GENE POLYMORPHISM IN A PATIENT WITH ULCER DISEASE - BASIS FOR PHARMACOTHERAPY

Klychova F.K., Jabborova O.I.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

The article discusses the results of scientific research based on molecular genetic studies of patients with peptic ulcer for polymorphic variants G681A, G636A and C806T of the CYP2C19 gene, genotypic affiliation and gender characteristics of patients, as well as recommendations for personifying the pharmacotherapy of peptic ulcer.

Key words: CYP2C19 gene, genotypes, G681A, G636A and C806T polymorphisms, peptic ulcer, pharmacotherapy.

YARA KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA CYP2C19 GENI POLIMORFIZMLARI GENOTIPLARI - FARMAKOTERAPIYA ASOSI

Klychova F.K., Jabborova O.I.

Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ Rezyume

Maqolada oshqozon yarasi bilan og'rigan bemorlarning CYP2C19 genining G681A, G636A va C806T polimorf variantlari, bemorlarning genotipik mansubligi va jinsi xususiyatlari bo'yicha molekulyar genetik tadqiqotlarga asoslangan ilmiy tadqiqot natijalari, shuningdek, oshqozon yarasi farmakoterapiyasini shaxslashtirish bo'yicha tavsiyalar muhokama qilinadi. .

Kalit so'zlar: CYP2C19 geni, genotiplari, G681A, G636A va C806T polimorfizmlari, oshqozon yarasi, farmakoterapiya.

Актуальность

Индивидуальная изменчивость лекарственного ответа является одной из основных проблем в современной клинической практике [5]. Ферменты цитохрома P-450 являются основными участниками метаболизма ксенобиотиков, особенно лекарственных средств (ЛС). Генетическая изменчивость генов, кодирующих данные ферменты, играет важную роль в проявлении индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам [6].

Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P et al., 2010 году в результате своих исследований указали, что ингибиторы протонного насоса (ИПП) играют важную роль в краткосрочном и долгосрочном лечении кислота зависимых заболеваний пищеварительной системы, одним из которых является язвенная болезнь [10, 11]. В метаболизме ИПП важную роль играет ген CYP2C19, о чем в своих исследованиях в 2011 году указали учёные Nagymasi K, Mullner K, Herszenyi L, Tulassay Z. Также, Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина в 2011 году в своих исследованиях показали важные этнические различия генотипов аллельных вариантов гена CYP2C19 [8].

Ген CYP2C19 входит в подсемейство ПС генов цитохрома P-450 [1]. Метаболизм многих лекарственных средств зависят от фермента, который кодируется геном CYP2C19. К этим препаратам относятся: диклофенак и индометацин из группы НПВС; варфарин из антикоагулянтов; тиенопиридины и клопидогрель из антиагрегантов; вориконазол из группы противогрибковых средств; препарат пропранолол из β -адреноблокаторов; пантопразол, омепразол и лансопразол, эзомепразол, а также рабепразол из группы ИПП, кроме того, из противоопухолевых лекарственных средств – циклофосфамида; среди гормонов - прогестерон и многие другие фармакологические вещества [2, 14].

В мире проводятся ряд исследований, направленные на изучение особенностей и влияния полиморфизмов гена CYP2C19 на течение и эффективность лечение ряда заболеваний, где этот ген играет особо важную роль [7, 13]. 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 [8, 12].

В различных популяциях идентифицированы три фенотипа: 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. 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 [3, 9].

Актуальность исследований в этом направлении очевидна, что определяет рациональность внедрения методов фармакогенетического тестирования (генотипирование пациентов по ферментам метаболизма) в регионах компактного проживания определенных этнических групп для обеспечения высокой эффективности и безопасности фармакотерапии [4].

В связи с вышеизложенными **целью** данного исследования явилось разработка путей персонификации фармакотерапии язвенной болезни с учетом генетических маркеров фармакокинетики – полиморфных вариантов гена CYP2C19.

Материал и методы

Для выявления генотипических особенностей пациентов с язвенной болезнью, были выбраны 100 больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстного кишечника. Забор биологического материала в виде венозной крови для выделения ДНК проводили с учетом установленного порядка прав человека, которого производили после обследования и с письменного согласия лиц, включенных в группы исследования (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 C. C, 1984, с некоторыми модификациями. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции. Генотипирование образцов ДНК по гену MDR1 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. 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.

Результат и обсуждения

Ген CYP2C19 участвует в метаболизме препаратов первого ряда при лечении язвенной болезни – ингибиторов протонной помпы.

При выявлении генотипической принадлежности больных с язвенной болезнью по полиморфизмам гена CYP2C19 (рис. 1), были выявлены следующие показатели: «дикий» генотип G/G полиморфизма G681A был определен в 71% случаев, гетерозиготный генотип G/A у 26% пациентов, а «мутантный» генотип A/A в 3% случаев.

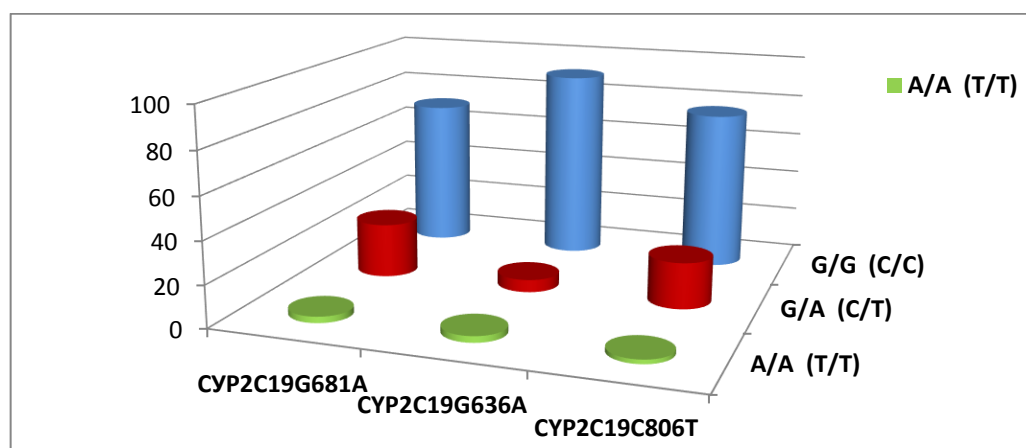


Рисунок 1. Частота распределения генотипов полиморфизмов гена CYP2C19 у больных с язвенной болезнью (%)

Также, при выявлении генотипов полиморфизма G636A «дикий» генотип G/G составил наибольшее количество - 94%, а гетерозиготный генотип G/A 6% и «мутантный» генотип A/A в 3% случаев.

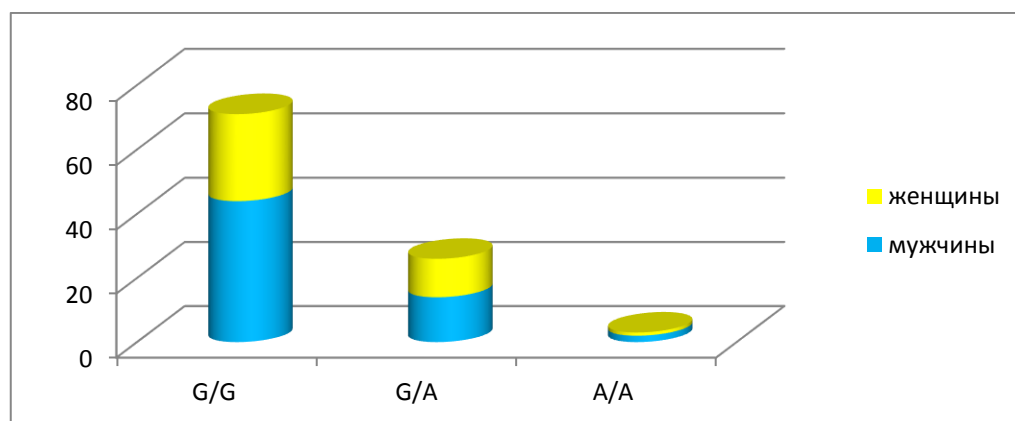


Рисунок 2. Частота распределения генотипов полиморфизма G681A гена CYP2C19 у больных с язвенной болезнью (%)

А при определении генотипической принадлежности пациентов с язвенной болезнью по полиморфизму С806Т гена СYP2C19, то генотип С/С был выявлен у 76% пациентов, генотип С/Т в 22% случаев и генотип Т/Т у 2% больных.

При определении гендерных особенностей (рис. 2) генотипов полиморфизмов гена СYP2C19, «дикий» генотип G/G полиморфизма G681A больше выявлен у мужчин – 44%, а у женщин – 27%. Гетерозиготный генотип G/A у мужчин составил 14%, а у женщин – 12%. Однако, «мутантный» генотип A/A был определен у 2% мужчин и у 1% женщин.

По полиморфизму G636A гена СYP2C19 гендерные особенности пациентов (рис. 3) были таковы: «дикий» генотип G/G у мужчин встречался в 57% и у женщин в 34% случаев. Гетерозиготный генотип G/A у 2% мужчин и у 4% женщин. Также «мутантный» генотип A/A у 1% мужчин и у 2% женщин.

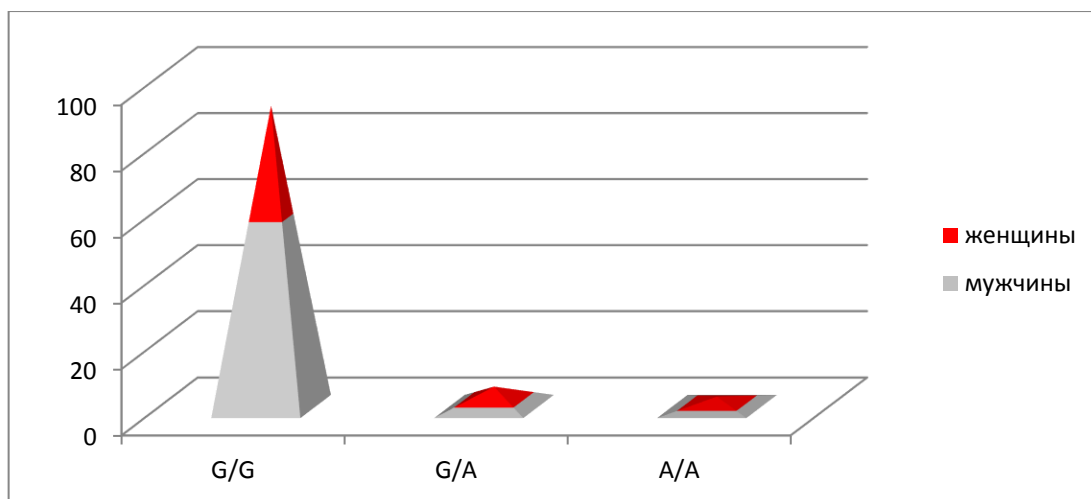


Рисунок 3. Частота распределения генотипов полиморфизма G636A гена СYP2C19 у больных с язвенной болезнью (%)

Также, при определении этого показателя у пациентов с язвенной болезнью по полиморфизму С806Т гена СYP2C19 (рис. 4), то генотип С/С был выявлен у 44% пациентов и 32% пациенток. А генотип С/Т у 15% мужчин и 7% женщин. Генотип Т/Т был выявлен в равных количествах, по 1%.

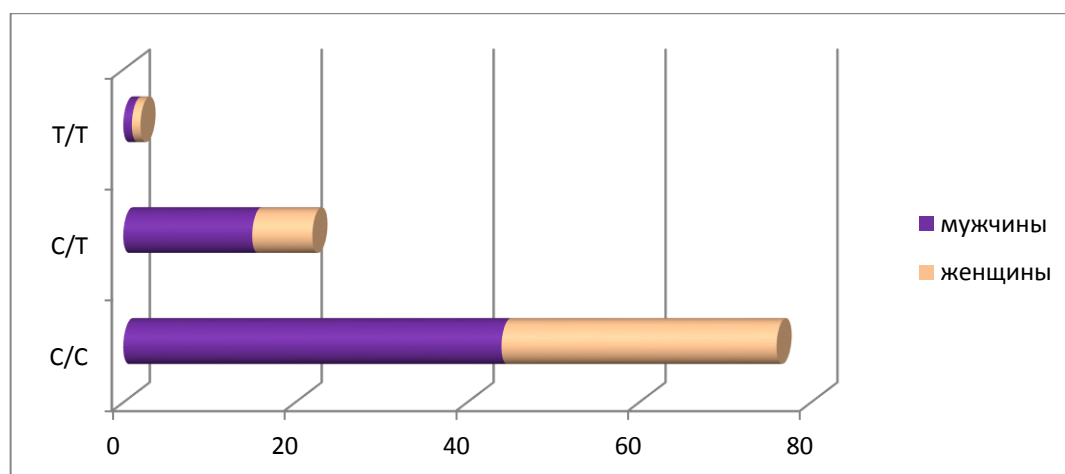


Рисунок 4. Частота распределения генотипов полиморфизма С806Т гена СYP2C19 у больных с язвенной болезнью (%)

Заключение

Таким образом, при фармакотерапии язвенной болезни, рекомендуется генотипирование больных, что является основой персонализации фармакотерапии. По генотипической принадлежности и гендерным особенностям пациента рекомендуется выбор и дозирование лекарственных средств из группы ингибиторов протонной помпы, которые являются препаратами первого ряда при фармакотерапии язвенной болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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. Клин фармакол тер 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.
2. 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.
3. Klichova F.K., Mavlyanov I.R., Musaeva D.M., Influence of genes on pharmacotherapy of ulcer disease//New Day in Medicine 2(30)2020 142-145 <https://cutt.ly/9cQELYu>
4. Максимов М. Л. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. – 2021.
5. Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии – требование времени // ИСЧЛХ. 2022. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/personifikatsiya-farmakoterapii-trebovanie-vremeni>.
6. Очилов А.К. Важность цитохромов P450 для гастроэнтерологии //апрель-июнь. – 2020. – С. 57.
7. 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.
8. Очилов А.К., Мусаева Д.М., Особенности гена *cyp2c19* для индивидуализированной фармакотерапии // Новый день в медицине 1(29)2020 62-65 <https://cutt.ly/JbSmwZ4>
9. Очилов А. К., Очилова Г. С. Клиническая значимость полиморфизмов гена *CYP2C19* //Университетская наука: взгляд в будущее. – 2020. – С. 376-379.
10. Умарова, Ш. З. Анализ статистики гастроэнтерологических больных в Республике Узбекистан / Ш. З. Умарова, Наргиза Мухамед Умаровна Султанбаева, А. З. Норов. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2019. — № 3 (241). — С. 100-105. URL: <https://moluch.ru/archive/241/55693/>
11. Язвенная болезнь. Клинические рекомендации. Москва. 2019. 37 с.
12. Efren Martinez-Quintana, Fayna Rodriguez-Gonzalez, Jose Maria Medina-Gil, Paloma Garay-Sinchez, 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>
13. Hiratsuka M. Genetic Polymorphisms and in Vitro Functional Characterization of *CYP2C8*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* Allelic Variants // Biological & Pharmaceutical Bulletin. - 2016. - №11(39). - P. 1748-59.
14. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Rouby N. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2C19* and Proton Pump Inhibitor Dosing. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(6):1417–1423. <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>

Поступила 20.10.2022