

ОСОБЕННОСТИ ГЕНА CYP2C19 ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Очилов А.К., Мусаева Д.М.,

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

В статье отмечается, что проведение фармакотерапии с учетом генотипа пациента - это молодое направление, способствующее повышению безопасности и эффективности лечения ингибиторами протонной помпы. Определение полиморфизма гена CYP2C19 позволяет изначально определить тактику лечения ингибиторами протонного насоса у больных с кислотозависимыми заболеваниями.

Ключевые слова: цитохром P450, генный полиморфизм, CYP2C19 гены, хронический гастрит, индивидуальная фармакотерапия.

ИНДИВИДУАЛЛАШТИРИЛГАН ФАРМАКОТЕРАПИЯ УЧУН CYP2C19 ГЕНИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Очилов А.К., Мусаева Д.М.,

Бухоро давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Мақолада беморнинг генотипини эътиборга олган ҳолда протон помпаси ингибиторлари билан даволаш - фармакотерапиянинг хавфсизлиги ва самарадорлигини оширувчи янги йўналишдир. CYP2C19 гени полиморфизмини аниқлаш дастлаб кислотага боғлиқ касалликларда чалинган беморларда протон насоси ингибиторларини самарали қўллашга имкон беради.

Калит сўзлар: цитохром P450, ген полиморфизми, CYP2C19 гени, сурункали гастрит, индивидуал фармакотерапия.

FEATURES OF CYP2C19 GENE FOR INDIVIDUALIZED PHARMACOTHERAPY

Ochilov A.K., Musaeva D.M.,

Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume,

The article notes that pharmacotherapy taking into account the patient's genotype is a young area that contributes to the safety and effectiveness of treatment with proton pump inhibitors. The determination of CYP2C19 gene polymorphism allows one to initially determine the tactics of treatment with proton pump inhibitors in patients with acid-dependent diseases.

Key words: Cytochrome p450, gene polymorphism, CYP2C19 genes, chronic gastritis, individual pharmacotherapy.

Актуальность

Генетика человека считается малоизученной сферой, хотя с давних времен был самым интересующим человечество объектом. Принцип работы генов сложный, но в свою очередь высокосоввершенный и этот механизм обеспечивает и регулирует каждый процесс - будь он в клетке или в целом организме, до конечного результата [8,10].

Фармакогенетика - один из достаточно молодых направлений фармакологии, которая даёт возможность врачу подбирать лечение с учетом генетических особенностей, то есть индивидуальное лечение - персонализация фармакотерапии. Поэтому современные мировые системы здравоохранения "болеют" персонализированной медициной и проводятся колоссальные научные исследования, с целью выявления влияния генов, их аллелей и полиморфизмов на эффективность лечения с помощью генетических маркеров, указывающих на конечный результат фармакотерапии того или иного заболевания [4,6]. В связи с этим, представляют интерес исследования, выполненные на основе оценки информативности генетических маркеров.

Развитие фармакологии настоящего века невозможно без учета индивидуальных особенностей генетики пациента. Секвенирование первого генома человека и последовавшее за ним стремительное развитие технологий, вызвавших существенное снижение стоимости генетического анализа и ускорение сроков его проведения, сделали возможным широкое внедрение методов генетической диагностики в научные исследования и в практическую медицину. Фармакогенетика по-прежнему является основой в решении подобного рода задач [2].

Гены по-прежнему остаются определяющим фактором того, что фармакодинамика и фармакокинетика каждого лекарственного средства диктуется полиморфизмом конкретных генов [1, 3].

Цитохром Р-450 является комплексом белка с ковалентно связанным гемом (металлопротеином), обеспечивающий присоединение кислорода. Число 450 указывает на то, восстановленный гем, связанный с СО, отличается максимумом поглощения света при длине волны 450 нм. Комплекс цитохром Р450 (в литературе обозначается как CYP450) участвует в метаболизме лекарств. Все изоформы цитохрома Р-450 объединены в семейства CYP1, CYP2, CYP3 [7,9].

Внутри семейств выделены подсемейства А, В, С, D, Е. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером, в виде CYP2C19 - это наименование 19-го по порядку цитохрома подсемейства "С", семейства "2". Всего существует около 250 различных видов цитохрома Р-450, из них примерно 50 находятся в организме человека и только 6 из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) имеют отношение к метаболизму лекарств. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при метаболизме лекарств с участием цитохромов Р-450 [8,9,10].

Группа лекарственных средств, являющиеся ингибиторами протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол и т.д.) метаболизируются главным образом в печени при участии таких изоферментов цитохрома Р450, как CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

Ингибиторы протонной помпы — это группа лекарственных средств с подавляющим действием продукцию соляной кислоты, вследствие блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса - H⁺/K⁺-АТФазы и эффективно применяемые для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе и при необходимости эрадикации *Helicobacter pylori* [2, 3].

Следует отметить, что ингибиторы протонной помпы являются препаратами первого ряда при лечении кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы. Все больше накапливаются данные в литературе о том, что терапевтический эффект ингибиторов протонного насоса существенно зависит от скорости выведения препаратов из организма. Так как метаболизм ингибиторов протонной помпы происходит главным образом в печени при участии CYP2C19, то полиморфизм генов системы цитохрома CYP2C19 является определяющим фактором того, что скорость наступления, длительность антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы и проявления побочных эффектов у пациентов существенно различаются [1,2].

В литературе описывается, что в российской популяции показатели распространенности мутаций гена CYP2C19, кодирующего метаболизм ингибиторов протонной помпы имело влияние на фармакокинетику лекарств таким образом: гомозиготы, нет мутаций - быстрый метаболизм ингибиторов протонной помпы; гетерозиготы, одна мутация; две мутации - медленный метаболизм ингибиторов протонной помпы соответственно (таб.1). Таким образом, получается, что от 8,3 до 20,5% пациентов резистентны к однократно принятой дозе ингибиторов протонной помпы [3, 7, 10].

Таблица 1

Показатели мутаций гена CYP2C19 у различных групп людей

№	Расы	гомозиготы, нет мутаций (1-группа)	гетерозиготы, одна мутация (2-группа)	гетерозиготы, две мутации (3-группа)
1	У представителей европоидной расы	50,6%	40,5%	3,3%
2	У представителей монголоидной расы	34,0%	47,6%	18,4%

Также в литературе указывается, что у пациентов с быстрым метаболизмом (первая группа) ингибиторов протонной помпы в плазме крови отмечается более низкая концентрация лекарственных средств, часто недостаточная для достижения желаемого терапевтического эффекта, что требует назначения более высоких доз лекарств. Группа лиц с "промежуточным" метаболизмом ингибиторов протонной помпы (вторая группа) характеризуется нормальной скоростью метаболизма лекарственных средств. Третью группу составляют пациенты с медленным метаболизмом ингибиторов протонной помпы, у которых наблюдается повышение концентрации лекарственных средств в организме, таким больным необходимо проводить тщательный подбор лекарственных средств и строго контролировать применяемую дозировку [1].

Цель исследования:

Таким образом, ген CYP2C19 является основным фактором, обеспечивающим метаболизм ингибиторов протонной помпы.

Однако, исследования, посвященные изучению влияния аллельных вариантов гена CYP2C19, генотипа больного на эффективность лечения хронического гастрита у пациентов, проживающих в Бухарс-

кой области отсутствуют, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Материал и методы

Для решения поставленных задач проведено комплексное обследование 100 больных с хроническим гастритом, находившихся 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 (рис.-1).

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 мМ 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.

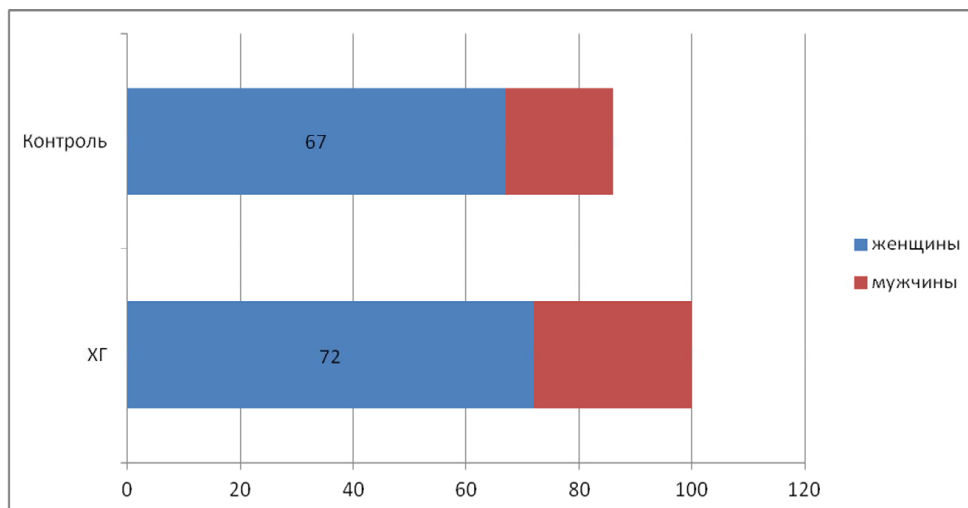


Рисунок-1. Половое распределение в исследуемых группах.

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

В исследуемых группах был определен генотип больных по гену CYP2C19 с хроническим гастритом, проживающих в Бухарской области. Оказалось, что среди пациентов, генотип G/G имеется у 70% больных (таб. 2), генотип G/A определен у 28% пациентов, а генотип A/A выявили у 2% больных.

Таблица 2

Частота распределения генотипов гена CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A

№	Группа	Генотипы					
		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%
1	ХГ, n=100	70	70	28	28	2	2
2	Контрольная, n=96	76	79	19	19	1	1

Из литературных данных известно, что генотип человека влияет на эффективность применяемого лечения. Так, оказалось, что мутация в позиции 681 гена CYP2C19 определяется у 17 % африканцев и у 30 % китайцев. Было отмечено, что демографическое распределение полиморфизма гена CYP2C19 не одинаково в различных этнических группах. Полиморфизм гена CYP2C19 среди европейцев составляет всего 2 - 5 % [51], среди выходцев из Азии значительно выше и колеблется в широких пределах от 12% у корейцев [50] до 70 % у уроженцев острова Вануату в юго-западной части Тихого океана [26]. Среди тайцев и бирманцев

частота лиц с генотипом G/G по CYP2C19 составляет 9,2 и 11,0 % соответственно [48].

Оказалось, что у пациентов с генотипом G/G определяется быстрый метаболизм ингибиторов протонной помпы, а у пациентов с генотипом G/A замедленный метаболизм лекарств, что имеет огромное значение для эффективного и безопасного применения лекарств этой группы.

Наши исследования показали, что у больных с хроническим гастритом проживающих в Бухарской области превалирует генотип G/G (79%), что указывает на ускоренный метаболизм ингибиторов протоно-

вого насоса. Этот факт напрямую указывает на то, ингибиторы протонной помпы должны применяться с учетом генетических особенностей.

Ингибиторы протонового насоса являясь препаратами первого ряда при лечении хронического гастрита при неправильной дозировке могут оказаться малоэффективными, либо могут вызвать ряд побочных эффектов, что является не безопасным для больного организма.

Выводы

Таким образом, генетическая принадлежность организма имеет огромное влияние на эффективность и безопасность применяемой фармакотерапии. Нами определена генотипическая принадлежность пациентов с хроническим гастритом, проживающих в Бухарской области и рекомендовано тактика лечения при применении ингибиторов протонной помпы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Б.И. Кантемирова, В.И. Григанов, Д.Ш. Дубина, З.Г. Алиева / / Полиморфизм гена CYP2C19 у детей, проживающих в астраханском регионе. // Медицинский вестник Башкортостана. 2012; 7(4): 29-32.
2. Исаков, В. А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса / В.А. Исаков //Клин. фармакол. тер. 2003. № 1. С. 32 - 37.
3. Китаева Е. Ю., Шпрах В. В., Мирзаев К. Б., Рыжикова К. А., Шуев Г. Н., Созаева Ж. А., Пименова Ю. А., Когай В. В., Сычев Д. А. Частота полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят. // Сибирское медицинское обозрение. 2018. №3 43-50 С.
4. Очилов А.К., Г.С.Очилова. "Значение гена CYP2C19 в фармакотерапии при хронических гастритах" Проблемы биологии и медицины, 2019, № 4 113.
5. Очилов А.К., Мусаева Д.М. "Лечение хронического гастрита в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2C19" Международной научно- практической онлайн- конференции "Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке" г.Ташкент, 25.04.2019г.
6. Очилов А.К., Очилова Г.С. Клиническая значимость полиморфизмов гена CYP2C19 // Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета (7 февраля 2020 года) Том I. 2020. 376-379 С.
7. Arvanitidis, K. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population // K. Arvanitidis, G. Ragia, M. Iordanidou et al.// Fundam. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 21 №4. P. 419 - 426.
8. Efr'n Mart'nez-Quintana, Fayna Rodr'guez-Gonz'lez, Jos' Mar'a Medina-Gil, Paloma Garay-S'nchez, Antonio Tugores // Actividad de CYP2C19 y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con s'ndrome coronario agudo. Medicina CI'nica. Volume 149. Issue 6. 2017. Pages 235-239.
9. Miguel A. L'pez-Garc'a, Iris A. Feria-Romero, H'ctor Serrano, Dar'o Rayo-Mares, Pietro Fagiolino, Marta V'zquez, Consuelo Escamilla-N'ez, Israel Grijalva, David Escalante-Santiago, Sandra Orozco-Suarez // Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy. Pharmacological Reports. Volume 69. Issue 3. 2017. Pages 504-511.
10. Sara V'lez G'mez, Isaura Torres, Rub'n Dar'o Manrique, Mauricio Duque, Juan Esteban Gallo // Aplicaci'n farmacogen'mica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los f'rmacos clopidogrel y warfarina. Revista Colombiana de Cardiolog'a. Volume 25. Issue 6. 2018. Pages 396-404.

Поступила 09.02. 2020