

## ЯРА КАСАЛЛИГИ ФАРМАКОТЕРАПИЯСИГА ГЕНЛАР ТАЪСИРИ

Кличова Ф.К., Мавлянов И.Р., Мусаева Д.М.,

Абу Али ибн Сино номидани Бухоро давлат тиббиёт институти,  
Тошкент врачлар малакасини ошириш институти.

### ✓ 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.*

## ВЛИЯНИЕ ГЕНОВ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Кличова Ф.К., Мавлянов И.Р., Мусаева Д.М.,

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино,  
Ташкентский институт усовершенствования врачей.

### ✓ Резюме,

*В обзорной статье анализируется современная тактика лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника. 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.*

## INFLUENCE OF GENES ON PHARMACOTHERAPY OF ULCER DISEASE

Klichova F.K., Mavlyanov I.R., Musaeva D.M.,

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Tashkent Institute of Advanced Medical.

### ✓ 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.*

### Долзарблиги

Ошқозон яра касаллиги — сурункали касаллик бўлиб, ошқозон ёки ўн икки бармоқли ичак деворида дефект, яъни яра ҳосил бўлиши, ҳамда қўзғалиш ва ремиссия даврларининг алмашилиб туриши билан таърифланади. Касаллик полиэтиологик бўлиб, эндоген ва экзоген омилларнинг таъсири катта аҳамиятга эга: инсон генетик аппарати ҳолати, генетик мойиллик, эндокрин касалликлар, моддалар алмашинувининг бузилиши, экологик омиллар, турмуш тарзи (нотўғри овқатланиш, чекиш, алкоголь истеъмол қилиш), психо-эмоционал ҳолатлар, жинс, ёш, кислота-пептик мувозанатнинг бузилиши, Н. pylori бактериялари агрессияси, НСЯҚДВларини кенг қўламда қўллаш ва бошқа омилларнинг шиллиқ қаватга "агрессив" ва ёки "ҳимояловчи" таъсири орасидаги тафовут натижасидир [4,5]. Ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги (ЯК) дунё аҳолиси орасида кенг тарқалган касалликлардан ҳисобланиб, Европа, АҚШ ва Россияда бу кўрсаткич аҳолининг 10% ини ташкил этса [2,6], Ўзбе-

кистонда 2018 йил ҳисоботларига қўра 14 % ни ташкил этади [2]. Аҳамиятлиси шундаки, бу касаллик бутун дунёда аёлларга нисбатан эркакларда, болаларга нисбатан катталарда (7-10%) кўпроқ учрайди.

ЯКни чақирувчи "агрессив" омилларга хлорид кислота ишлаб чиқарилишининг ошиши кирса, "ҳимояловчи" омиллар, яъни шиллиқ қаватлар ҳимоя хусусияти, шиллиқ ишлаб чиқарилишининг камайиши ва унинг таркиби бузилиши, регенератор механизмларнинг пасайиши ва гастродуоденал зонада қон айланишининг бузилиши киради [4,7]. Бунда 1983 йилда Австралия олимлари Дж.Уоррен ва Б.Маршаллар томонидан кашф этилган Н. pylori бактериялари алоҳида аҳамиятга эга. Ушбу бактериялар ошқозон ЯКда 90-95%, ўн икки бармоқли ичак ЯКда эса 70-85% ҳолатларда аниқланган [20]. Шуларни этиборга олган ҳолда ЯКни даволаш учун даво режасига антибиотиклар, ферментатив воситалар, регенерацияни кучайтирувчи дорилар, шиллиқ қаватни ҳимояловчи протекторлар, антацид воситалар, протон насоси ингибиторлари ва кўпгина бошқа дори воситалари ҳам киритилган.

Даво тактикасининг шундай кенг қўламли ва узоқ муддатли эканлигига қарамай, ЯК 8-10% ва баъзи давлатларда ҳатто 20% ҳолатларда асоратланиб, хирургик даво чораларини кўришга олиб келади [3]. Дори воситалари қўламининг шундай кенгайиши даво самарасининг ошишига нега олиб келмаяпти? Фармакогенетиканинг ривожланиши ушбу саволга жавоб топди.

Фармакогенетика фармакологиянинг энг ёш, замонавий йўналишларидан бири бўлиб, беморнинг генетик хусусиятларини ва бу хусусиятларнинг фармакотерапияга таъсирини ўрганади, чунки қадимдан фанга маълумки, инсоннинг генетик аппарати организмда кечаётган барча жараёнларга ўз таъсирини ўтказиши ва шунинг учун организмдаги ҳар бир жараён персонал, индивидуалдир. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, ушбу жараёнларнинг бузилишини даволашда даво режаси ҳам генетик хусусиятларни эътиборга олган ҳолда тузилиши зарур. Бундай даво тактикаси ўз навбатида фармакотерапияни персонификациялаш, яъни индивидуаллаштиришни тақозо этади - фармакогенетиканинг асосий масаласи ҳам шундадир. Дори фармакодинамикаси ёки фармакокинетикасига таъсир этувчи ҳар бир ген аллель вариантларини аниқлаш, давони оптималлаштириш (дозасини ва юбориш йўллари танлаш), самарасини ва хавфсизлигини оширишнинг энг асосий омилдир [8].

MDR-1 гени фармакотерапия самарадорлигини белгиловчи асосий генлардан бўлиб, ушбу MDR-1 дориларнинг фармакокинетикаси, айниқса сўрилиши ва ҳужайра ичига киришини белгиловчи - Р-глицопротеинни (Р-гр) кодлайди [13]. Р-гр ҳужайра цитоплазмасида жойлашиб, АТФга боғлиқ бўлган насос вазифасини бажаради ва ксенобиотикларни ҳужайра мембранасидан ташқарига чиқаради. Шунинг учун MDR-1 - multidrug-resistance gene экспрессияси ҳужайранинг дори воситасига резистентлигини таъминлайди ва даво самарасига таъсир кўрсатади [9]. Айниқса ушбу ген кодловчи Р-гр оқсил ингичка ва йўғон ичак юзасини қопловчи эпителиал ҳужайраларда, ошқозон ости беэпителиал, жигарда ўт каналчалари, буйрак проксимал каналчалари, буйрак усти беэпителиалари, ўпка, трахея ва бронх киприксимон эпителийси ва гистогематик тўсиқлар - гематоэнцефалик, гематоовариал, гематотестикуляр тўсиқ эндотелиоцитларида мавжуд бўлиб, дори воситаси фаол сўрилиши жараёнини бошқаради, яъни дори воситасининг ҳужайра ичига киришига тўсқинлик қилиб, тўқимани ксенобиотиклардан муҳофаза қилади [10]. Р-гр оқсил ичакда махсус "насос" кўринишида дори воситасини ҳужайрадан ичак оралиғига, жигар гепатоцитларида ўтга, буйрак каналчаларида ксенобиотикларни сийдикка фаол секрециясини таъминлайди. Шулар билан бир қаторда Р-гр МНСга, тухумдонга, уруғдонга ва йўлдош орқали ксенобиотикларнинг ўтишини ҳам тўхтатади. Токсинлар инсон организмга қанча кўп кирса ёки тўпланса, MDR-1 гени транскрипцияси ва унинг Р-гр оқсилни кодлаши шунча ошади.

Аниқланишича, MDR-1 гени экспрессияси аёлларга нисбатан эркакларда 2,4 мартаба юқори, бу ўз навбатида фармакокинетиканинг жинсга боғлиқ эканлигини кўрсатади [15].

Адабиётларда кўрсатилишича, MDR-1 гени полиморфизмларининг субпопуляцион таҳлили ўтказилганида, европаларда MDR-1 гени rs1045642 полиморфизмининг C3435T полиморф маркери бўйича CC генотиби кўпроқ учраса, японларда TT генотиби асосий

миқдорни ташкил этар экан [12]. Бухоро вилоятида яшовчи сурункали гастрит билан касалланган беморларда MDR-1 гени rs1045642 полиморфизмининг C3435T полиморф маркери бўйича таҳлиллар ўтказилганида, кўрсаткичлар фарқ қилиб, уларда CT генотиби кўпроқ учраши (59%) аниқланди [16].

Шуни эътироф этиш керакки, MDR-1 гени томонидан кодланувчи Р-гр дори воситалари фармакокинетикасига бевосита ўз таъсирини кўрсатади. ЯКни даволашда танланган фармакотерапия самарадорлиги бевосита MDR-1 гени - кўпмиқдорли дориларга резистентлик гени полиморфизмларига нисбатан беморнинг генотибига боғлиқдир ва беморнинг MDR-1 генининг C3435T полиморф маркери бўйича бемор генотиби ҳақидаги маълумот шифокорга индивидуал Р-гр фаоллиги бўйича хулоса қилиш ва самарали ҳамда хавфсиз фармакотерапия усулини танлашга ёрдам беради.

Ўтказилган фармакогенетик изланишлар цитохром Р450 изоферментлари фаолиятига алоқадор бўлган генлар полиморфизмининг ЯК фармакотерапиясига таъсирини, яъни унда қўлланиладиган дори воситалари самарадорлиги ва хавфсизлигига таъсир кўрсатишини аниқлади.

Цитохром Р-450 инсон организмда дорилар фармакокинетикаси ва фармакодинамикасига таъсир қилувчи яна бир оқсил комплекси. Цитохром Р-450 гем билан ковалент боғланган оқсил комплекси бўлиб, кислороднинг боғланишини таъминлайди. Цитохром Р-450 (CYP450) дори воситалари метаболизмида қатнашади ва унинг оиласига мансуб барча изоформалари CYP1, CYP2, CYP3 кўринишида; оила ичидаги бўлинишлари А, В, С, D, Е. В билан ва уларнинг ўзи ҳам қатор сонлар билан белгиланади, масалан: CYP2C19, яъни 2-оила С оила ичининг 19-қатор цитохромидир [22]. CYP450нинг 250дан ортиқ турлари фанга аён бўлиб, шулардан 50 га яқин кўринишлари инсон организмда мавжуд, улар орасидан 7 таси (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5) дори воситалари метаболизмида турли кўринишларда қатнашади. Айниқса, CYP450 қатнашадиган жараёнда дори воситасининг фармакокинетикаси ўзгариши даво самараси учун катта аҳамиятга эга [23].

Ошқозон-ичак тизимининг кислотага боғлиқ касалликларини даволашнинг замонавий даво чоралари таркибига энг самарали ҳамда хавфсиз ҳисобланган дорилар сифатида протон помпаси ингибиторлари эътироф этилган [Sachs G., 1997; Lindberg P. et al., 2003; Roche V.F., 2006; Васильев Ю.В., 2007]. Дори воситаларидан омепрозол, лансопрозол, пантопрозол, эзомепрозол ва б. ҳазм тизимининг кислотага боғлиқ касалликларида асосий препаратлар қаторида туради Ушбу гуруҳ препаратларида турли хил биоэришувчанликни кузатиш мумкин, чунки дори воситаларининг метаболизми, таъсир муддати, антисекретор таъсир кучи ва бошқа клиник самаралари турли патологик ҳолатларда ўзгарувчан, яъни турличадир. Протон помпаси ингибиторлари жигарда асосан CYP450 изоферментлари бўлган CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ва CYP3A5 қатнашувида метаболизмга учрайди [14]. Адабиётларда қайд қилинишича, протон насоси ингибиторларининг терапевтик самараси препаратларнинг организмдан чиқарилиш тезлигига боғлиқ. Протон помпаси ингибиторлари метаболизми асосан жигарда CYP2C19 иштирокида кечади ва шунинг учун CYP2C19 тизими генлари полиморфизми дориларнинг таъсири бошланиши тезлиги, антисекретор самараси давомий-

лиги ва ноҳўя таъсирларининг ривожланишида катта аҳамиятга эга [17].

Замонавий тиббий илмий адабиётлар шарҳига кўра, CYP2C19 гени мутациялари кўп учрайди ва у протон помпаси ингибиторлари фармакокинетикасига россияликларда қуйидагича таъсир этади: гомозигота, мутация бўлмаганларда - протон насоси ингибиторларининг жуда тезлашган метаболизми, гетерозигота, бирта мутация, иккита мутация - протон помпаси ингибиторларининг секин метаболизми, бу 8,3% дан 20,5%гача беморларнинг протон помпаси ингибиторлари бир марталик дозасига резистентлигини кўрсатади [19]. Бундай мутациялар CYP2C19 гени 681 позициясида 17% африкаликларда ва 30% хитойликларда аниқланган.

Фанга аёнки, CYP2C19 гени полиморфизмлари турли этник гуруҳларда ҳар хил - европаликларда 2-5%ни ташкил этса, осийликларда бу кўрсаткичлар турлича: корейликларда 12% бўлса, Тинч океанининг жанубий-ғарбий қисми халқларида 70% ни ташкил этади [24]. CYP2C19 бўйича G/G генотибида протон помпаси ингибиторлари метаболизми тезлашган бўлса, G/A генотибида дорилар метаболизми сусайган ва бу ҳолат дори воситаларини самарали ҳамда хавфсиз қўлаш учун муҳим аҳамиятга эга.

Адабиётларда қайд қилинишича, Бухоро регионидан яшовчи сурункали гастрит билан касалланганларда ушбу ген бўйича G/G генотиби 79%ни ташкил этар экан, бу ўз навбатида протон насоси ингибиторлари метаболизмининг тезлашганлигини кўрсатади ва бу ҳолатни дориларни дозалашда албатта эътиборда тутиш кераклигини кўрсатади [18].

Протон помпаси ингибиторлари метаболизмига шунингдек CYP3A5 гени томонидан кодланувчи цитохром P450нинг CYP3A5 изоферменти ҳам қатнашади. Изланишлар натижаси шуни кўрсатдики, CYP3A5 генининг CYP3A5\*3 (A6986G, rs776746) аллель вариантлари протон помпаси ингибиторлари метаболизми тезлигига, шу билан бир қаторда препаратларнинг фармакологик самарасига таъсир кўрсатади. Улар орасида 6986A>G полиморфизми яхшироқ ўрганилган бўлиб, G мутант аллель бўйича гомозиготалар CYP3A5 изоферментининг нофаол турини экспрессиялайди. Бунда A аллелининг мавжудлиги изофермент фаоллигининг ошишига ва унинг субстратлари ҳисобланган дори воситалари метаболизмининг фаоллашишига олиб келади [11, 21].

Адабиётларда олимларнинг қайд қилишига кўра, Европа халқларининг аксарияти CYP3A5 гени 6986A>G полиморфизми G мутант аллели бўйича (90,74%) гомозиготадир [1].

ЯК мавжуд бўлган беморларда CYP3A5 полиморф маркери бўйича генотипини аниқлаш ЯК даво режасининг самарали ва хавфсиз бўлишида катта аҳамиятга эга, чунки протон помпаси ингибиторлари ЯКни даволашда асосий гуруҳ дори воситалари қаторига киради.

### Хулоса

Хулоса ўрнида шуни айтиш мумкинки, ошқозоничак тизимининг кислотага боғлиқ касалликларини даволашда фармакогенетик параметрларга таяниш фармакотерапиянинг индивидуаллаштирилишини тақозо этади ва бу ўз навбатида долзарб ҳамда перспективдир. Чунки бундай усул шифокорга қўлаган

фармакотерапиясини прогноз қилишда, давони самарали ва хавфсиз қўллашда теоретик ҳамда амалий аҳамиятга эга.

### АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Шек А.Б., Курбанов Р.Д., Абдуллаева Г.Ж., Нагай А.В., Хошимов Ш.У., Низамов У.И., Зияева А.В. Связь генетического полиморфизма CYP3A5 и SLCO1B1 с мышечными симптомами, вызванными симвастином у больных ИБС, этнических узбеков: результаты исследования случай-контроль // Сибирское медицинское обозрение. - 2017. № 2. - С. 35-41
2. Бакиева А.Р., Богданова Т.М. Проблема язвенной болезни в современном обществе: статистические данные по саратовской области // Международный студенческий научный вестник. - 2018. - № 5
3. Волевач Л.В., Нафикова А.Ш., Хисматуллина Г.Я. и др. Показатели качества жизни у лиц с язвенной болезнью желудка и ДПК // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - №6. - С.11-15.
4. Волевач Л.В., Габбасова Л.В., Курамшина О.А. и др. Характеристика наследственной предрасположенности при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Современные проблемы науки и образования - 2017. - № 5. - С.
5. Габбасова Л.В., Крюкова А.Я., Курамшина О.А. и др. Психологические компоненты, их взаимосвязи у пациента с язвенной болезнью // Психосоматическая медицина. Труды XI Международ. Конгресса 2016 г. С. 11-14.
6. Габбасова Л.В., Крюкова А.Я. Роль социальных факторов в развитии ЯБДПК // Акт. вопросы экологии человека. Сб.мат. Всерос.научно-практ. кон-ференции с междунар. участием. Уфа. 2015. - Т.3. - С.51-56.
7. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. - 2015. - С. 46
8. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // РЖГГК. - 2016. - № 26 (6). - С.40-54.
9. Кличова Ф.К., Очилова Г.С. Значение гена MDR-1 фармакотерапии. Сборник тезисов II-Всероссийской научно-практической конференции "Безопасность фармакотерапии: Noli nocere! Казань. 2019. - С. 47
10. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1016 с.
11. Макушина А.А.1, Денисенко Н.П.2, Сычёв Д.А.2, Рыжикова К.А.2, Созаева Ж.А.2, Гришина Е.А.2 Полиморфизм CYP3A5\*3 и особенности метаболизма ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенной болезнью // Фармакогенетика и фармакогеномика № 2, 2017 с 17-22
12. Мусаева Д.М., Очилова Г.С. MDR-1 генининг сурункали гастрит фармакотерапиясидаги аҳамияти // Биология ва тиббиёт муаммолари. - 2019. - №4 (113). - Б. 233-234
13. Мусаева Д.М., Очилова Г.С. Влияние полиморфизма гена MDR-1 на эффективность лечения хронического гастрита // Тиббиётда янги кун. - 2020. - №1 (29). - Б. 309-312
14. Мусаева Д.М., Очилов А.К. Особенности гена CYP2C19 для индивидуализации фармакотерапии // Тиббиётда янги кун. - 2020. - №1 (29). - Б. 65-68
15. Мусаева Д.М., Очилова Г.С. Значение гена MDR-1 в фармакотерапии при хронических гастритах // Проблемы биологии и медицины. - 2019. - № 4 (113). - Б.
16. Мусаева Д.М., Очилова Г.С. Сурункали гастритни даволашда MDR-1 аллель вариантларининг аҳамияти // Матер. междунаро. научно-практ. конф. Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке. Ташкент. - 2019. - С.
17. Очилов А.К., Г.С.Очилова. Значение гена CYP2C19 в фармакотерапии при хронических гастритах // Проблемы биологии и медицины. - 2019.- №4 (113). - С.
18. Очилов А.К., Мусаева Д.М. Лечение хронического гастрита в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2C19 // Матер. междунаро. научно-практ. конф. Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке. Ташкент. - 2019. - С.
19. Очилов А.К., Очилова Г.С. Клиническая значимость полиморфизмов гена CYP2C19 // Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник науч. труд. по матер. Международ. науч. конф. посвящ. 85-летию КГМУ. - 2020. - Т.1. - С. 376-379.
20. Стяжкина С.Н., Бекмачева Е.С., Грузда А.М. Структура заболеваемости язвенной болезни желудка и двенадцатипер-

- стной кишки // Международный студенческий вестник. - 2015. - № 2. - С.
21. A.K. Zastrozhina, I.N. Zakharova, D.A. Sychev, E.A. Grishina, K.A. Ryzhiova Association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of antiinflammatory therapy in children with bronchial asthma // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. - 2019. - 64 (3). - С. 73-77
  22. E.E. Stupko, V.A. Shenin, L.I. Kolesnikova, A.V. Labygina, L.V. Suturina// The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis and hysteromyoma in women // Сибирский медицинский журнал, 2011, № 5 с 5-8
  23. M.Martinez-Matillaa, A.Blanco-Vereaa, M.Santorib, J.Ansede-Bermejod, E.Ramos-Luisa, R.Gila, AM.Bermejod, F.Lotufo-Netoe, MH.Hirataf, F.Brisighellih, M.Paramoi, A.Carracedob, M.Briona // Genetics usceptibility in pharmacodynamic and pharmacokinetic pathways underlying drug-induced arrhythmia and suddenun explained deaths // Forensic Science International: Genetics 42 (2019) P. 203-212
  24. 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, P. 504-511

Келиб тушган вақти 09.03. 2020