

УДК:575.224.22:616.33-002.2 -085

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА
У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ***Очилова Гулрух Саидовна PhD доцент**Бухарский государственный медицинский институт,
Бухара, Узбекистан.*

Резюме: Ген MDR-1 способствует связыванию клетки с ЛС, его попаданию в клетку, и/или эффлюксу в межклеточное пространство, чем и объясняется развитие резистентности клетки к ЛС при экспрессии данного гена. Поэтому ген MDR-1 играет важную роль в эффективности фармакотерапии различных заболеваний, в том числе и ХГ. Ген MDR-1 кодирует белок Р-гликопротеин (в переводе от англ. «permeability» означает «проницаемость»), который располагается в мембране многих нормальных клеток органов и тканей организма и регулирует процессы активного всасывания ЛС через мембрану в клетку. Экспрессия этого белка определяет фармакокинетику лекарств и в своё время эффективность фармакотерапии.

Ключевые слова: цитохром P450, генный полиморфизм, ген MDR-1, ген CYP2C19, хронический гастрит, персонификация фармакотерапии.

Введение. В мире проводится ряд исследований по применению фармакогенетических методов, особенно по изучению роли генов в раннем выявлении, правильной диагностике и лечении без осложнений хронического гастрита. Большинство ученых, занимающихся вопросами хронического гастрита, сходятся во мнении, что центральное место в воспалительных процессах желудка занимает кислотно-пептический фактор, что хронический гастрит является местным инфекционным процессом, возбудителем которого считают *H.pylori*, эффективность эрадикационной терапии которого напрямую связан с генотипической принадлежностью больного [1,5,9,16]. Развитие и формирование новой парадигмы ставит перед современной медициной разработку эффективных способов эрадикации *H.pylori*, а также изучения способов эффективного и безопасного подхода к данной проблеме. В связи с этим изучение значения генов, которые регулируют эффективность, в том числе и безопасность применяемого препарата является приоритетным направлением и актуальной проблемой медицины [2,6,10].

Гены, как и во всех сферах жизнедеятельности организма, остаются определяющим фактором течения процесса [11,13,15]. Таким же образом в фармакотерапии конкретных нозологических единиц фармакодинамика и

фармакокинетика каждого лекарственного средства диктуется полиморфизмом конкретных генов[3,4,7]. В связи с этим тактика лечения патологических изменений подобных процессов организма должно осуществляться с учетом генетики каждого пациента и необходимо признать наличие генов, осуществляющих индивидуальную фармакологическую ответную реакцию организма на действие лекарственных средств[8,12,14].

Целью исследования является анализ типов, клинических проявлений хронического гастрита по генотипическим вариантам полиморфизмов C3435T, G2677T и C1236T гена (MDR-1) транспортера ксенобиотиков гликопротеина Р, а также фармакоэпидемиологическая оценка лечебного процесса.

Материалы и методы исследования. Возраст больных с хроническим гастритом колебался от 18 до 63 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 rs1045642 гена MDR-1 по полиморфному маркеру C3435T и полиморфизма rs4244285 гена CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A, т.е. усовершенствования методологического способа детекции этих генетических маркеров. Нуклеотидные последовательности детекции полиморфизма rs1045642 гена MDR-1 и 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).

Результаты исследования Известно, что полиморфизм C3435T гена MDR1 имеет генотипы C/C, T/T и C/T. После проведенной фармакотерапии были отмечены следующие результаты лечения в зависимости от генотипа: у больных с генотипом C/C выздоровление, без улучшения, ухудшения и осложнения отмечались в одинаковых количествах и были по 15%, но улучшение отмечалось около 39% пациентов с подобным генотипом[6,2].

Оказалось, что у пациентов с генотипом T/T фармакотерапия заканчивалась выздоровлением и улучшением в 31 и 49% случаев, но у 21% больных лечение было без улучшения, тем не менее у пациентов с подобным генотипом ухудшений и осложнений не было отмечено.

Пациенты с генотипом C/T составили основное количество больных и выздоровление наступило около 40% случаев, но пациенты с улучшением и без улучшения после фармакотерапии составили одинаковое количество – около 29%; у 9% пациентов отмечались ухудшение и 2% больных страдали от осложнений.

Кроме того, были изучены полиморфизмы G2677T, C1236T гена MDR1. Полиморфизм G2677T имеет генотипы G/G, TT и G/T. По тем же критериям

были оценены результаты лечения. Так, у пациентов с генотипической принадлежностью G/G выздоровление наступило у около 39% пациентов, тогда как улучшения отмечались в 33% случаев, без улучшения были 22% больных, ухудшения выявлены у около 6% пациентов, но осложнения не выявлены.

У больных с генотипом T/T лечение имело высокий эффект и выздоровление отмечено у 31% пациентов, также улучшилось состояние 37,5% больных, но без улучшения и даже ухудшения были у 25% и 6% пациентов соответственно, осложнений не было отмечено.

Гетерозиготный генотипом G/T выявлен больше чем другие генотипы изучаемого полиморфизма и фармакотерапия закончилась выздоровлением у около 38% больных, улучшение оказалось у 24% пациентов, без улучшения были около 18% больных, тогда как ухудшения отмечались в 13% случаев и осложнения наблюдались у 6,66% больных.

Полиморфизм C1236T гена MDR1 имеет генотипы C/C, T/T и C/T. Как и предыдущие полиморфизмы генотипы этого полиморфного варианта изучаемого гена были распределены по критериям оценки результатов фармакотерапии. Так, если у пациентов с генотипом C/C фармакотерапия показала хорошие результаты и у 35% больных были отмечены выздоровление от болезни и у 29% пациентов улучшение состояния, то у 17% больных не было улучшения, а у 11% были ухудшения и у около 6% пациентов отмечались осложнения.

Пациенты с генотипом T/T в 45,5% случаев выздоровили и у 27% улучшилось состояние, но без улучшения были 18% пациентов и ухудшение наблюдалось у 9% больных, но осложнений не было.

Больные с генотипической принадлежностью C/T составили огромную часть исследуемых и результаты по критериям оценки фармакотерапии были таковы: выздоровление наступило у около 33% пациентов, улучшение после лечения было у около 29% больных, но без улучшения оказались 21% пациентов, тогда как ухудшения и осложнения были выявлены у 13 и у около 4% больных соответственно.

Нужно отметить, что результаты данного исследования большое значение оказывают на подбор персональных режимов дозирования ЛС фармакотерапии, которые базируются на генотипирование больных. Такой подход будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии ХГ.

Выводы. Таким образом, результаты исследований показывают, что для получения полного фармакотерапевтического эффекта врачу необходимо иметь информацию о генотипе больного. Подобные данные пациента помогают врачу оптимизировать выбранный план лечения и самое главное – подбирать дозу и лечить больного эффективно и безопасно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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.
2. Efrén Martínez-Quintana, Fayna Rodríguez-González, José María Medina-Gil, Paloma Garay-Sánchez, Antonio Tugores // Actividad de CYP2C19 y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome coronario agudo. Medicina Clínica. Volume 149. Issue 6. 2017. Pages 235-239.
3. Kim K.A., Park P.W., Park J.Y. Effect of ABCB1 (MDR1) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects//Br. J. Clin.Pharmacol. 2007, Jan. Vol.63, №1. P. 53–58.
4. Kim R. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. Drug Metab. Rev., 2012, 34, 47-54.
5. 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, 25.04.2019г.
6. Очилов А.К., Г.С.Очилова. “Значение гена CYP2C19 в фармакотерапии при хронических гастритах» Проблемы биологии и медицины, 2019, № 4 (113) 250-252 с.
7. Очилова Г.С., Мусаева Д.М. Влияние полиморфизма гена MDR-1 на эффективность лечения хронического гастрита. //Новый День в Медицине 1 (29) 2020.309-312 с.
8. 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.
9. Очилова Г.С. Современный подход к фармакотерапии хронического гастрита.// Oriental Journal of Academic and Multidisciplinary Research , 1(2), 93-<https://inno-world.uz/index.php/ojamr/article/view/40>
10. Очилова Г.С. Achievements and Prospects of Treatment of Chronic Gastritis.// Academia Open <https://doi.org/10.21070/acopen.7.2022.5716>
11. Очилова Г.С. Особенности Р- гликопротеина как белка транспортера лекарственных веществ.//Образование наука и инновационные идеи в мире Выпуск журнала № – 18 Часть–7_ Апрель–202375-82 стр.
12. Очилова Г.С. Chronic catarrhal gingivitis: clinic and diagnostics.// Integrative dentistry and maxillofacial surgery. Volume 2, Issue 1, 2023. P. 233- 236. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.1.034>

13. Очилова Г.С. Surunkali Gastrit Farmakoterapiyasidagi MDR-1 Genining Ahamiyati.// Journal of Healthcare and Life-Science Research Vol. 2, No. 2, 2023 ISSN:Б. 9-13.
14. Очилова Г.С. Эффективной и Безопасной Фармакотерапии Хронического Гастрита.// Journal of Healthcare and Life-Science Re-search Vol. 2, No. 2, 2023 ISSN:P.5-9
15. Очилов А.К., Очилова Г.С. Значение гена CYP2C19 в фармакотерапии при хронических гастритах // «Биология ва тиббиёт муаммолари» Халкаро илмий журнал №4 (113) 2019 йил 250-252бет
16. Очилов А.К. Важность цитохромов Р-450 для гастроэнтерологии // “Тиббиётда янги кун” Илмий рефератив, маърифий-маънавий журнал №2 (30/2) 2020йил 57-59 бет