

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ – ТРЕБОВАНИЕ ВРЕМЕНИ

Мусаева Д.М.¹

¹ к.м.н., доцент кафедры Фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино МЗ РУз, г.Бухара ул. Наваи 1, 200100. dilyafarma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7207-1479>

Аннотация. В статье отмечается, что проведение фармакотерапии с учетом генотипа пациента – это молодое направление, способствующее повышению безопасности и эффективности фармакотерапии кислотазависимых заболеваний пищеварительной системы. Определение генетической принадлежности пациента по полиморфизмам генов MDR-1 и CYP2C19 позволяют изначально определить тактику лечения ингибиторами протонной помпы и других лекарственных средств у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, что служит основой персонализации фармакотерапии заболеваний.

Ключевые слова: цитохром P450, генный полиморфизм, ген MDR-1, ген CYP2C19, кислотазависимые заболевания пищеварительной системы, персонализация фармакотерапии.

Для цитирования:

Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии – требование времени. — *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. — 2022; 1(1):47-49

PERSONIFICATION OF PHARMACOTHERAPY - THE REQUIREMENT OF THE TIME

Musaeva D.M.¹

¹ Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Bukhara st. Navai 1, 200100. dilyafarma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7207-1479>

Abstract. The article notes that pharmacotherapy taking into account the patient's genotype is a young direction that improves the safety and effectiveness of pharmacotherapy for acid-dependent diseases of the digestive system. Determining the patient's genetic affiliation by polymorphisms of the MDR-1 and CYP2C19 genes makes it possible to initially determine the tactics of treatment with proton pump inhibitors and other drugs in patients with acid-dependent diseases, which serves as the basis for personifying the pharmacotherapy of diseases.

Keywords: cytochrome P450, gene polymorphism, MDR-1 gene, CYP2C19 gene, acid-dependent diseases of the digestive system, personification of pharmacotherapy.

For citation:

Musaeva D.M. Personification of pharmacotherapy - the requirement of the time. — *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. — 2022; 1(1):47-49

АКТУАЛЬНОСТЬ

Генетика человека считается малоизученной сферой, хотя с давних времен был самым интересующим человечество объектом. Принцип работы генов очень сложный и высокосовременный, этот аппарат обеспечивает и регулирует каждый процесс – от клетки до организма в целом [10].

Гены, как и во всех сферах жизнедеятельности организма, остаются определяющим фактором течения процесса. Таким же образом в фармакотерапии конкретных нозологических единиц фармакодинамика и фармакокинетика каждого лекарственного средства диктуется полиморфизмом конкретных генов. 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 [2].

Выявлено, что ген MDR-1, является одним из основных генов, влияющих на эффективность фармакотерапии. Ген MDR-1 (multidrug-resistance gene) кодирует Р-гликопротеин (Р-gp), который располагаясь в цитоплазматической мембране различных клеток, выполняет функцию АТФ зависящего насоса и способствует выведения различных ксе-

нобиотиков за пределы клетки [3, 13]. Поэтому экспрессия гена MDR-1 способствует резистентности клетки к применяемому лекарственному средству и играет важную роль в эффективности лечебных мероприятий. А именно кодируемый геном MDR-1 белок Р-гликопротеин, диктует активность процесса всасывания лекарственного средства, находясь в мембране таких нормальных клеток организма, как эпителиальные клетки, выстилающие тонкий и толстый кишечник, панкреатический проток, желчные канальца печени, проксимальные канальца почек и в надпочечниках, на реснитчатом эпителии лёгких, в трахее и в бронхах, а также в эндотелиоцитах таких гистогематических барьеров, как гематоэнцефалическая, гематоовариальная, гематотестикулярная [11]. Считается, что Р-гликопротеин препятствуя всасыванию лекарственных средств через мембрану клетки или при их попадании в клетку - способствуя скорейшему их выведению, защищает организм от ксенобиотиков. Таким образом, ингибируя всасывание и ускоряя выведение ксенобиотиков Р-гликопротеин становится защитником организма [7, 14]. Установлено, что экспрессия гена MDR-1 у мужчин в 2,4 раза больше, чем у женщин, что указывает на особенности фармакокинетики препарата зависимости от пола [15].

В современной научной литературе описывается один из полиморфизмов гена MDR-1, которая образуется вследствие «молчащей» мутации в экзоне 26 в позиции 3435 (C3435T) — замена цитозинового нуклеотида на тимидиновый в промоторной зоне гена MDR-1 [3]. Как описывается в литературе (Hoffmeyer S. и соавт., 2000), у гомозигот по аллелю ТТ экспрессия гена MDR-1 в тонком кишечнике оказалась более чем в 2 раза меньше по сравнению с экспрессией гена MDR-1 у гомозигот СС, что указывает на более высокую активность Р-гликопротеина у лиц с генотипом СС. При проведении субпопуляционного анализа было выявлено, что у европейцев активность Р-гликопротеина была выше у носителей генотипа СС, а у японцев — у носителей генотипа ТТ [6].

Также следует отметить, что лекарственные средства, поступающие в организм в основном метаболизируются в печени под влиянием цитохрома Р-450. 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 [4, 12].

В наших исследованиях объектом изучения были кислото-зависимые заболевания пищеварительной системы, где ингибиторы протонной помпы являются препаратами первого ряда. 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 изоформы CYP2C19, поэтому скорость наступления, длительность антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы и проявления побочных эффектов у пациентов существенно различаются [5, 9].

Таким образом, гены MDR-1 и CYP2C19 являются основными факторами, обеспечивающие метаболизм ингибиторов протонной помпы, а также эффективность фармакотерапии в целом [1, 8], что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

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). 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). Полиморфные участки гена MDR-1 и гена CYP2C19 выявляли с помощью метода ПЦР-SSP. Специфичность и количество амплифицированных фрагментов проверяли методом электрофореза в агарозном геле. Результаты позволяют нам официально внести информацию об уровне используемой ДНК (20–60 нг/мкл) для проведения ПЦР исследований полиморфизмов rs1045642 гена MDR-1 и rs4244285 гена CYP2C19. При сравнительном анализе 50 образцов контрольной ДНК установлена положительная корреляционная связь между нашими результатами и с полученными данными стандартизированной тест-системой компании ПФ «Литех» (г. Москва). Гетеро и гомозиготные генотипы были выявлены у тех же образцов

ДНК, отрицательный результат был подтвержден обоими методами (высокая сопоставимость результатов). Выявленные незначительные различия оказались статистически незначимыми ($P > 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемых группах были определены генотипы больных по генам CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A и MDR-1 по полиморфному маркеру C3435T с хроническим гастритом, язвенной болезнью и ГЕРБ.

Среди пациентов генотип по полиморфному маркеру G681A гена CYP2C19 оказалась, что генотип G/G имеется у 70% больных, генотип G/A определился у 28% пациентов, а генотип A/A выявили у 2% больных.

Известно, 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 кислото-зависимыми заболеваниями пищеварительной системы превалирует генотип G/G (70%), что указывает на ускоренный метаболизм ингибиторов протонной помпы. Этот факт напрямую указывает на то, ингибиторы протонной помпы должны применяться с учетом генетических особенностей.

А по полиморфному маркеру C3435T гена MDR-1 генотип больных с хроническим гастритом среди пациентов, проживающих в Бухарской области, оказалась, что генотип T/T имеется у 25% больных, генотип T/C определился у 59% пациентов, а генотип C/C выявили у 16% больных. Полученные результаты указывают на то, что у пациентов с генотипом 3435CT активность Р-гликопротеина выше, чем у носителей генотипа 3435CC и 3435TT, что непосредственно влияет на биодоступность лекарств, применяемых в стандартном лечении хронического гастрита, язвенной болезни и ГЕРБ. Исходя из литературных данных, где описывается влияние Р-гликопротеина на всасывание и переход лекарства через мембрану клетки, нами было установлено, что у пациентов с генотипом 3435CT по сравнению с генотипами 3435CC и 3435TT гена MDR-1 эффективность применяемой терапии на 4–5 дни и на 12 день лечения снижено и такие основные жалобы, как изжога, боль в эпигастриальной области, чувство тяжести в проекции желудка и дискомфорт после приёма пищи не имели достоверного снижения; тогда, как у больных с генотипом 3435CC и 3435TT отмечалась начала снижения симптомов заболевания в указанные сроки лечения.

Мы считаем, что малоэффективность выбранной фармакотерапии диктуется именно активностью Р-гликопротеина кодируемого геном MDR-1 и изучение генотипа пациента по полиморфному маркеру C3435T необходим врачу для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии при данной патологии.

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 — подобрать дозу и лечить больного эффективно и безопасно.

Так как генетический аппарат человека является индивидуальным, неповторимым, то мы считаем, что подобная информация о пациенте способствует индивидуализации лечения, то есть персонализации фармакотерапии, что послужит основой безопасного и высокоэффективного лечения, которое в современной медицине считается актуальной и требованием времени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал "Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия" сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

Статья получена 02.06.2022 г.

Принята к публикации 11.07.2022 г.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare no conflict of interests.

SOURCES OF FUNDING

The authors declare no funding for this study.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

PUBLISHER'S NOTE

Journal of "Integrative dentistry and maxillofacial surgery" remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article received on 02.06.2022

Accepted for publication on 11.07.2022

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Максимов М.Л. и др. Общие вопросы клинической фармакологии и фармакотерапии. – 2020. [Maksimov M. L. et al. General issues of clinical pharmacology and pharmacotherapy. – 2020.]
- Очилов А.К., Мусаева Д. М. Особенности гена CYP2C19 для индивидуализации фармакотерапии // Новый день в медицине. – 2020. – №. 1. – С. 65-68. [Ochilov A.K., Musaeva D.M. Features of the CYP2C19 gene for individualization of pharmacotherapy // New day in medicine. – 2020. – no. 1. - S. 65-68.]
- Очилова Г.С., Мусаева Д.М. Влияние полиморфизма гена MDR-1 на эффективность лечения хронического гастрита // Новый день в медицине. – 2020. – №. 1. – С. 309-312 [Ochilova G.S., Musaeva D.M. Influence of MDR-1 gene polymorphism on the effectiveness of treatment of chronic gastritis // New day in medicine. – 2020. – no. 1. - S. 309-312.]
- 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.
- 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.
- 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.
- Kim R. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. Drug Metab. Rev., 2012, 34, 47-54.
- Klichova F.K., Mavlyanov I.R., Musaeva D.M. Influence of genes on pharmacotherapy of ulcer disease //Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 147-150.
- Miguel A. López-García, Iris A. Feria-Romero, Héctor Serrano, Darío Rayo-Mares, Pietro Fagiolino, Marta Vázquez, Consuelo Escamilla-Núñez, 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.
- Pharmacogenomics. Ed. M.Rothstein Willy-liss, New Jersey, 2003, 368 p.
- P-Glycoprotein (ABCB1) expression in human skin is mainly restricted to dermal components / C. Skazik [et al.] // Exp Dermatol. – 2011. – №3. – P. 1600-1625
- Sara Vélez Gómez, Isaura Torres, Rubén Darío Manrique, Mauricio Duque, Juan Esteban Gallo // Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina. Revista Colombiana de Cardiología. Volume 25. Issue 6. 2018. Pages 396-404.
- The Impact of Thyroid Disease on the Regulation, Expression, and Function of ABCB1 (MDR1/P Glycoprotein) and Consequences for the Disposition of Digoxin / O. Burk [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 88, №5. – P. 685-694.
- 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.
- 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.