УДК: 575.224.22:616.329/.33-008.17-085.243.4

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ – ШАГ СО ВРЕМЕНЕМ

Мавлянов И.Р.[1], Мусаева Д.М.[2]
[1]Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан.
[2]Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан.

PERSONIFICATION OF PHARMACOTHERAPY –STEP WITH TIME

Mavlyanov I.R.[1], Musayeva D.M.[2]
[1]Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan.
[2]Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan.

Резюме. *В статье раскрываются основные результаты исследования генотипирования больных с КЗЗ по полиморфизму С3435Т гена MDR-1 и CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 полиморфизмам гена CYP2C19, частота их встречаемости, сочетанность, взаимосвязь и влияние генотипов данных генов фармакокинетики лекарственных средств на эффективность эрадикационной терапии у больных кислото-зависимыми заболеваниями в связи с воздействием генотипов на метаболизм ингибиторов протонной помпы. Результаты данного исследования большое значение имеют в подборе персональных режимов дозирования лекарственных средств, фармакотерапии кислото-зависимых заболеваний, которые базируются на генотипирование больных по полиморфизмам генов фармакокинетики лекарственных средств - MDR-1 и CYP2C19.*
Ключевые слова: *полиморфизм С3435Т гена MDR-1, ген MDR-1, полиморфизмы CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19, ген CYP2C19, кислотозависимые заболевания пищеварительной системы, эрадикационная терапия.*

Summary. *The article reveals the main results of the study of genotyping of patients with acid-dependent diseases by the polymorphism C3435T of the MDR-1 gene and CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 and CYP2C19:806C>T*17 polymorphisms of the CYP2C19 gene, the frequency of their occurrence, combination, relationship and influence of genotypes of these genes of drug pharmacokinetics on the effectiveness of eradication therapy in patients with acid-dependent diseases in connection with the effect of genotypes on the metabolism of proton pump inhibitors. The results of this study are of great importance in the selection of personal dosage regimens of drugs, pharmacotherapy of acid-dependent diseases, which are based on genotyping of patients by polymorphisms of the genes of drug pharmacokinetics - MDR-1 and CYP2C19.*
Key words: *polymorphism C3435T of the MDR-1 gene, MDR-1 gene, polymorphisms CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 and CYP2C19:806C>T*17 of the CYP2C19 gene, CYP2C19 gene, acid-dependent diseases of the digestive system, eradication therapy.*

Актуальность. Персонификация лечения является одной из самых актуальных проблем медицинской практики. Под персонификацией терапевтического лечения следует понимать назначение самого подходящего пациенту лекарственного препарата или метода лечения, основанное на генотипирование пациента [14].

Персонифицированный (персонализированный, индивидуа-лизированный) подход широко используется в различных областях медицины. Он постулируется как основной при всех видах терапии, так как обеспечивает эффективность и безопасность данных медицинских процедур. Однако в сложившейся терапевтической практике преимущественно используется патогенети-ческий принцип назначения лекарственных средств и физических методов лечения, учитывающий особенности течения патологического процесса в рамках конкретной нозологической формы [17].

Современные подходы к персонификации терапии связаны также с выбором тактики лечения в зависимости от сопутствующей патологии. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний диктует необходимость выбора одних групп лекарственных препаратов и отказа от других [23].

Для исследования полиморфизма генов, кодирующих выработку ферментных систем печени и участвующих в метаболизме лекарственных средств (ЛС), недавно были получены достижения молекулярной генетики. Новый этап оптимизации лечения терапевтических больных связан с внедрением в клиническую практику генетических исследований, в основе которых лежат технологии молекулярной диагностики [21]. В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются такие технологии, как генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов, определение гаплотипа, исследование протеомикса, изучение экспрессии генов с помощью технологии биочип/микроэррей [20]. Вследствие разработки указанных технологий сформировались новые направления в фармакологии: фармакогенетика, фармакогеномика и фармакопротеомика [12].

Под термином «фармакогенетика» подразумеваются индивидуальные различия между ответами на лекарства, которые обусловлены аллелями генов метаболизма лекарств, и эффективностью или токсичностью лекарств или фармгруппы, на которых как известно, влияют ферменты системы цитохрома Р-450. Этот термин в 1958 г. был введен в науку немецким ученым Фогелем [29].

Предметом изучения фармакогенетики выступает генетическая изменчивость пациентов, определяющая специфическое лечение. Особый акцент делается на изучении вариаций в гене, предположительно ответственном за эффект лекарственного препарата.

Нужно учитывать генетические особенности больного по генам, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику ЛС, что обеспечивает эффективность и безопасность фармакотерапии. Именно индивидуальная, генетически обусловленная реакция организма на ЛС предопределяет фармакокинетику и физиологическую активность препаратов [13].

Ген MDR-1 (multidrug-resistance gene)-ген

множественной лекарственной устойчивости, является основным геном, регулирующим создания необходимой внутриклеточной концентрации ЛС [9]. Ген MDR-1 способствует связыванию клетки с ЛС, его попаданию в клетку, и/или эффлюксу в межклеточное пространство [25]. Ген MDR-1 расположен на седьмой хромосоме и кодирует белок Р-ликопротеин - белок-транспортёр (P-gp, 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 [22]. Экспрессия этого белка определяет фармакокинетику лекарств и в своё время эффективность фармакотерапии. MDR-1 широко экспрессируется в плазматических мембранах клеток и органов, куда часто включаются и эндотелий кишечника, гематоэнцефалический барьер в мозге, а также в клетках надпочечников, почечной ткани и в других клетках [1].

Среди 100 полиморфизмов данного гена наиболеее изученным является полиморфизм C3435T гена MDR-1, поэтому ученые отдают предпочтение именно этому полиморфизму. Отмеченный полиморфизм гена MDR-1 по мировой статистике, выявляются у 50—60% европеоидов, у 40—50% азиатов, а также у 10-30% африканцев [11]. Нужно отметить, что встречаемость полиморфизмов данного гена имеет этнический характер [5] как и всех генов в целом. Этот факт объясняется множественным аллелизмом - основным фактором, который лежит в основе этнических генетических различий, что обусловлен различными полиморфными маркерами генов. Полиморфизм MDR-1C3435T (молчащая мутация), связан с измененной функциональной активностью белка P-gp [15].

Pgp - белок-транспортёр, располагается в клетках некоторых органов: на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника, в мембране клеток желчных канальцев и почечных канальцев, на поверхности клеток протоков панкреас, на поверхности мембраны эндотелиальных клеток капилляров головного мозга, тканевых барьеров, гематоовариальных капилляров, гематотестикулярных капилляров, капилляров гематоплацентарного барьера, где повышение функциональной активности белка-транспортёра способствует интенсивному выведению ЛС из клетки во внеклеточное пространство. Таким образом Pgp препятствует всасыванию веществ и производит «эффлюкс» в пространство почечных и желчных канальцев, кишечника и других органов, что снижает дозу и соответственно эффективность фармакотерапии, а снижение функциональной активности белка Pgp приводит к повышению дозы ЛС и проявлению нежелательных реакций (НР) ЛС [31].

Каждый изофермент цитохрома Р-450 кодируется определенным геном. Одним из таких генов является ген CYP2C19, который в генетическом аппарате находится в 10 хромосоме, локусе 10q24.1 -24.3. Этот ген кодирует ферменты системы цитохрома Р450 которые является важными для I фазы метаболизма ксенобиотиков и особенно ЛС, широко экспрессируемым в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Изофермент CYP2C19 являясь ключевым ферментом в структуру включает 490 аминокислотных остатков с молекулярной массой 55 кДа [27]. Данный изофермент является ответственным за метаболизм таких ЛС, как варфарин, моклобемид, диазепам, индометацин, амитриптилин, прогестерон, ритонавир, фенобарбитал, гексобарбитал, имипрамин, нелфинавир, в том числе таких ингибиторов протонной помпы (ИПП), как омепразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол, которые являются субстратами данного изофермента [30].

Ген CYP2C19 имеет ряд мутаций, которых принято называть «полиморфизмами» и они по разному обеспечивают активность изофермента CYP2C19. Наиболее изученными полиморфизмами гена CYP2C19 являются CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 [18].

Известно, что аллельный вариант CYP2C19*1 определяет стандартную ферментативную активность CYP2C19. Но, CYP2C19*2 и CYP2C19*3 приводят к снижению функциональной активности фермента и метаболизма ЛС (медленные метаболизаторы). Носители полиморфизма CYP2C19*17, относятся к быстрым метаболизаторам ксенобиотиков [19]. Не исключено снижение клинической эффективности препаратов, при условии носительства генов, ассоциированных с быстрым метаболизмом ЛС. В случае выявления генотипов, ассоциированных с медленным метаболизмом ЛС-субстратов можно ожидать появление побочных эффектов, связанных кумуляцией препаратов [8].

Так как эти изоферменты влияют на фармакокинетику ИПП, то по наличию полиморфизма гена CYP2C19 и генотипов данного гена эффект ИПП различаются. Результатом этих изменений может стать усиление или ослабление действия препарата на пациента [32]. Уровень ИПП в плазме и внутрижелудочного pH во время лечения ИПП самые низкие в группе быстрого и самые высокие в группе медленного метаболизатора. Эти зависимые от генотипа CYP2C19 различия в фармакокинетике и фармакодинамике ИПП отражаются в показателях излечения от КЗЗ и инфекции Helicobacter pylori с помощью терапии на основе ИПП [2, 28].

Проблема оптимизации лечения КЗЗ является одной из актуальных в современной гастроэнтерологии, проявлениями которого являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит (ХГ), язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстного кишечника [7, 16]. В настоящее время постоянно проводится поиск новых, эффективных подходов к терапии КЗЗ. Лечение КЗЗ при использовании различных ИПП неодинаково эффективно, что, по всей видимости, связано с различиями их фармакокинетики - абсорбции, биодоступности, времени начала антисекреторного действия и метаболизма [26, 33].

На основе выявленного генотипа в комплексе с другими генетическими, анамнестическими данными и лабораторными тестами врач может разработать подходящую стратегию лечения – индивидуальную тактику лечения, которая называется «персонализированной фармакотерапией».

В свете всего вышесказанного, разумным выглядит внедрение фармакогенетических тестов (генотипирование пациентов по генам фармакокинетики ЛС – MDR-1 и CYP2C19) в диагностику и в фармакотерапию соответствующих заболеваний [3, 10].

Целью нашего исследования было генотипирование больных с КЗЗ по генам фармакокинетики лекарственных средств - MDR-1 и CYP2C19, определение взаимосвязи генотипов этих генов с эффективностью фармакотерапии КЗЗ.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 288 пациентов с КЗЗ, из которых 88 пациентов с ГЭРБ, 100 с ХГ и 100 пациентов с

ЯБ, находившиеся на стационарном лечении и наблюдении в отделении гастроэнтерологии и терапии, которые были включены в основную группу. В группу контроля были включены 100 здоровых людей, не имевших в анамнезе заболевания ЖКТ, соответствовавшие исследуемой группе по полу и возрасту и не имевшие родственные связи с представителями из основной группы. Возраст больных с КЗЗ колебался от 18 лет до 74 лет.

Помимо клинического, фиброгастродуоденоскопического (ФГДС) и других инструментальных анализов в исследовании использовались также молекулярно-генетические и статистические методы.

Каждый пациент был информирован и получено добровольное согласие на обработку, использование и хранение результатов персональных данных, полученных в ходе клинико-фармакогенетического исследования, с соблюдением прав человека (Всеобщая декларация о геноме и правах человека (11 ноября 1997 год); Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации, 2013 г.).

Генетические исследования были проведены на основе биологического материала - цельной венозной крови, которую «закрытым» вакуумным способом в объеме 4 мл в вакуумные пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (К3 ЭДТА) забирали из вены локтевого сгиба (Вейхай Хониюй Медикал Девайсез Ко., Лтд, Китай) независимо от времени суток, приема пищи или длительности лечения. Замороженная в пробирках цельная кровь исследуемых хранилась при температуре -70 °С до момента проведения генотипирования в научно-генетической лаборатории научно-практического центра спортивной медицины при Национальном Олимпийском Комитете Республики Узбекистан.

Выделение ДНК проводилась на наборе реагента ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА («НПО ДНК-Технология», Россия). Расшифровка результатов проводилась при помощи комплектов реагентов ФармакоГенетика Клопидогрел для определения генетических полиморфизмов методом Real-Time PCR (производитель («НПО ДНК-Технология», Россия).

Ввиду выявления всех возможных вариантов генотипов генов MDR-1 (C3435T) и CYP2C19 (CYP2C19*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19*17 (C806T, rs12248560)) лица из контрольной группы и пациенты из основной группы были оценены как: носители гомозиготного - неизмененного или «дикого» генотипа, носители гетерозиготного - «дикого» и «мутантного» генотипа и носители измененного или «мутантного» - гомозиготного генотипа, т.е. разделены на 3 группы.

По аллельному варианту C3435T гена MDR-1 первая группа включала носителей генотипа CC, а вторая группа – носителей генотипов CT и третья группа носителей генотипа TT, как в группе исследования, так и в контрольной группе.

В изучаемых группах - исследования и контроля носители генотипа GG по полиморфному варианту CYP2C19*2 (G681A, rs4244285) гена CYP2C19 были включены в первую группу, носители генотипов GA - во вторую группу и носителей генотипа AA - в третью группу.

А по полиморфизму CYP2C19*3 (G636A, rs4986893) лица с генотипической принадлежностью GG, GA и AA были включены таким же образом в первую, во вторую и в третью группы так же как и в предыдущем полиморфизме.

По полиморфному маркеру CYP2C19*17 (C806T, rs12248560) гена CYP2C19 носителей генотипа CC включили в первую группа, а во вторую группу – носителей генотипов CT и в третью группу носителей генотипа TT, как из основной группы, так и из группы контрольной выборки.

Статистическая обработка проводилась с использованием платформы «Case-Control». Критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона использовались при определении различий между независимыми выборками. Принятой в интерпретации клинико-биологических исследований величиной считали $p<0,05$, который является критерием статистической достоверности результатов. Итоги распределения частот исследуемых генотипов не нарушали равновесие и соответствовали закону Харди – Вайнберга.

Результаты исследования.

Известно, что полиморфизмы имеют 3 генотипических варианта, которые содержат либо «дикие», либо «мутантные» аллели, либо являются гетерозиготными, содержащими и «дикие», и «мутантные» аллели. Нам было интересно исследовать частоту встречаемости генотипических вариантов генов MDR-1 и CYP2C19 у больных с КЗЗ.

У пациентов с КЗЗ по полиморфному маркеру C3435T гена MDR-1, соотношение аллелей C3435/3435T были в пределах 0,81/0,19 у пациентов, тогда как, у здоровых доноров это соотношение составило 0,85/0,15 ($\chi2=0,961$, $p=0,327$) (таблица 1).

При этом, нормальный-«дикий» генотип CC был выявлен в 64,2% случаев в основной группе, а у контрольной группы в 74% случаев ($\chi2=3,188$, $p=0,074$); содержащий «дикий» и «мутантный» гетерозиготный генотип CT в основной группе превышал показателей контрольной группы в статистически значимых пределах - в 1,6 раза ($\chi2=6,216$, $p=0,013$); также содержащий «мутантный» генотип TT встречался у 1,4% пациентов, тогда как в здоровой группе он составил 5% ($\chi2=4,272$, $p=0,039$).

Включая методы модифицированной детекции мы изучали носительства биаллельного полиморфизма rs4244285 (CYP2C19:681G>A*2) гена CYP2C19. Оказалось, что в изученной нами группе здоровых людей – в группе контроля (n=100) частота выявления G681/681A аллелей *2 полиморфизма гена CYP2C19 составляет 0,80/0,20 в контрольной группе (таблица 1), в тоже время у обследованных больных (n=288) она равнялась 0,85/0,15 ($\chi2=3,600$, $p=0,058$).

Нужно отметить, что частота встречаемости генотипических вариантов данного полиморфизма имели статистически значимые изменения в сравниваемых группах - так, если “дикий” гомозиготный генотип у здоровых доноров составил 60%, то в основной группе он выявлялся в 71,2% случаев ($\chi2=4,285$, $p=0,038$), гетерозиготный генотип был выявлен у 39% здоровых лиц и в 28,1% случаев у больных ($\chi2=4,109$, $p=0,043$), однако частота встречаемости “мутантного” генотипа *2 полиморфизма гена CYP2C19 в исследуемых группах оказались почти равными – в пределах 1% ($\chi2=0,090$, $p=0,764$).

Частота распределения аллелей и генотипов по генам MDR-1 и CYP2C19

Таблица 1

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MDR-1 (C3435T)										
Конт.гр. (n = 100)	169	85,0	31	15,0	74	74,0	21	21,0	5	5,0
КЗЗ (n = 288)	469	81,0	107	19,0	185	64,2	99	34,4	4	1,4
достоверность	*χ2=0,961, p=0,327*				*χ2=3,188, p=0,074*		*χ2=6,216, p=0,013*		*χ2=4,272, p=0,039*	
CYP2C19*2 (G681A, rs4244285)										
Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Конт.гр. (n = 100)	159	80,0	41	20,0	60	60,0	39	39,0	1	1,0
КЗЗ (n = 288)	491	85,0	85	15,0	205	71,2	81	28,1	2	0,7
достоверность	*χ2=3,600, p=0,058*				*χ2=4,285, p=0,038*		*χ2=4,109, p=0,043*		*χ2=0,090, p=0,764*	
CYP2C19*3 (G636A, rs4986893)										
Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Конт.гр. (n = 100)	167	84,0	33	17,0	67	67,0	33	33,0	-	-
КЗЗ (n = 288)	472	82,0	104	18,0	185	64,2	102	35,4	1	0,4
достоверность	*χ2=0,247, p=0,619*				*χ2=0,249, p=0,618*		*χ2=0,191 p=0,662*		*χ2=0,348, p=0,555*	
CYP2C19*17 (C806T, rs12248560)										
Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Конт.гр. (n = 100)	179	90,0	21	10,0	82	82,0	15	15,0	3	3,0
КЗЗ (n = 288)	545	95,0	31	5,0	261	90,6	23	8,0	4	1,4
достоверность	*χ2=0,746, p=0,388*				*χ2=5,386, p=0,020*		*χ2=4,133 p=0,042*		*χ2=1,088, p=0,297*	

При определении особенностей встречаемости генотипических вариантов полиморфизма CYP2C19:636G>A*3 гена CYP2C19 (таблица 1), по частоте встречаемости аллель G у узбекской популяции доноров составил 84%, тогда как этот аллель у исследуемой группы составил 82%, а аллель A определялся в 17% представителей группы популяционной выборки против 18% основной группы (χ2=0,247, *p*=0,619). Также частота генотипических вариантов данного полиморфизма не были статитически значимыми.

При определении встречаемости аллельно-генотипных вариантов полиморфизма CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 (таблица 1), в контрольной группе соотношение аллелей C806/806T определялись в пределах 0,90/0,10, а в исследуемой группе это соотношение составило 0,95/0,05 (χ2=0,746, *p*=0,388). Интересно заметить, что частота встречаемости генотипических вариантов C/C (χ2=5,386, p=0,020) и C/T (χ2=4,133, *p*=0,042) изменены в статистически значимых пределах в исследуемых группах.

Перед тем, как приступить к расчетам частот генотипов полиморфизмов CYP2C19*2 (rs 4244285), CYP2C19*3 (rs 4986893), CYP2C19*17 (rs 12248560)) гена CYP2C19 и C3435T гена MDR-1, проведено тестирование на соответствие закону Харди-Вайнберга. Распределение генотипов в изучаемой популяции не противоречит закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая (таблица 2).

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в полиморфизмах генов MDR-1 и CYP2C19

Таблица 2

MDR-1(C3435T)					
Основная группа (КЗЗ)					
Генотипы rs4244285	Частота генотипов		$\chi 2$	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
C/C	0,64	0,66	0,18		
C/T	0,34	0,30	1,62		
T/T	0,02	0,04	3,55		
Всего	1	1	5,35	0,020	1
Контрольная группа					
C/C	0,74	0,71	0,09		
C/T	0,21	0,26	1,03		
T/T	0,05	0,03	2,80		
Всего	1	1	3,93	0,047	1
rs 4244285 G/A (CYP2C19*2)					
Основная группа (КЗЗ)					
Генотипы rs 4986893	Частота генотипов		$\chi 2$	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G/G	0,71	0,73	0,08		
G/A	0,28	0,25	1,00		
A/A	0,01	0,02	2,90		
Всего	1	1	4,00	0,045	1
Контрольная группа					
G/G	0,60	0,63	0,16		
G/A	0,39	0,33	1,26		
A/A	0,01	0,04	2,44		
Всего	1	1	3,86	0,049	1
rs 4986893 G/A (CYP2C19*3)					
Основная группа (КЗЗ)					
Генотипы rs 12248560	Частота генотипов		$\chi 2$	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
C/C	0,64	0,67	0,36		
C/T	0,35	0,30	3,30		
T/T	0,01	0,03	7,50		
Всего	1	1	11,16	0,0008	1
Контрольная группа					
C/C	0,67	0,70	0,10		
C/T	0,33	0,28	1,07		
T/T	0	0,02	2,72		
Всего	1	1	3,90	0,048	1
rs 12248560 C/T (CYP2C19*17)					
Основная группа (КЗЗ)					
Генотипы rs4244285	Частота генотипов		$\chi 2$	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G/G	0,91	0,89	0,04		
G/A	0,08	0,10	1,36		
A/A	0,01	0,01	12,01		
Всего	1	1	13,42	0,0002	1
Контрольная группа					
G/G	0,82	0,80	0,04		
G/A	0,15	0,19	0,77		
A/A	0,03	0,01	3,26		
Всего	1	1	4,07	0,043	1

Учеными выявлено, что экспрессия гена MDR-1 в гендерном отношении у мужчин в 2-4 раза выше, по отношению к показателям женщин, что указывает на гендерные различия фармакокинетики препаратов [4]. Такие различия объясняется различным содержанием, следовательно и функциональной активностью Pgp у мужчин и женщин, белка обеспечивающего фармакокинетику ЛС, являющихся его субстратами [24]. В отличие от женского организма, ЛС не успевают метаболизироваться в организме мужчин, так как именно у мужчин наблюдается наиболее снижение интенсивности метаболизма ЛС, ведь белок Pgp способствует скорейшему выведению их в желчь [11].

При определении нами гендерной характеристики полиморфизма C3435T гена MDR-1 оказалось, что среди пациентов с КЗЗ все генотипы больше определялись у мужчин чем у женщин: генотип СС - 62% (115) и 38% (70), генотип СТ –61% (60) и 39% (39), генотип ТТ - 75% (3) и 25% (1) соответственно.

Показатели генотипической принадлежности пациентов с КЗЗ в гендерном различии полиморфизма G681A гена CYP2C19 было таковы, если «дикий» гомозиготный генотип GG у мужчин встречался в 69% (141) случаев, то у женщин составил 31% (64).

А гетерозиготный генотип GA оказался больше у пациенток и составил около 54% (44), тогда как у мужчин этот генотип определился у 46% (37) больных. Однако, генотип АА определился только у женщин, а у мужчин не был выявлен.

Гендерная характеристика генотипа GG *3-полиморфизма (G636A) гена CYP2C19 у мужчин был определен в 63% (116), тогда как у женщин был выявлен в 37% (69) случаев. Гетерозиготный генотип GA тоже был больше выявлен у мужчин - 60% (61) чем у женщин - 40% (41), но «мутантный» гомозиготный генотип АА был выявлен только у представителей сильного пола.

По полиморфному маркеру C806T гена CYP2C19 гомозиготный генотип СС регистрировался у 62% (161) больных мужчин, тогда как у женщин этот генотип составили 38% (100), как и генотип СТ, определившийся у 65% (15) и 35% (8) соответственно. Но «мутантный» генотип ТТ в отличие от других генотипов был выявлен в одинаковых количествах у представителей обоего пола.

Наши исследования показали, что в развитие КЗЗ имеет место присутствие и активность генотипов генов фармакокинетики на длительность течения заболевания – длительность анамнеза. В присутствии генотипа СС полиморфного маркера C3435T гена MDR-1 в 23% (43) случаев анамнез заболевания до 1 года, заболевание длится либо от 1 до 5 лет, либо от 5 до 10 лет по 31% (57) пациентов, а у 15% (28) свыше 10 лет. У пациентов с генотипом СТ длительность анамнеза до 1 гола регистрируется в 24% (24) случаев, с 1 до 5 лет – в 58% (57) и с 5 до 10 лет в 18% (18) случаев. В присутствии аллеля ТТ длительность заболевания в 75% (3) было с 1 года до 5 лет и в 25% (1) случаев с 5 до 10 лет.

По литературным источникам известно, что генотипы гена CYP2C19 имеют прямое влияние на длительность течения заболеваний. Так и в наших исследованиях у больных с генотипом GG гена CYP2C19*2 в 22% (45) случаев длительность анамнеза было либо до 1 года, либо от 5 до 10 лет, а в 43% (89) от 1 года до 5 лет и в 13% (26) случаев свыше 10 лет.

У пациентов с генотипом GA у каждого 4–го больного заболевание имел либо до 1 года (20), либо от 5 до 10 лет (20) анамнез, а каждый второй больной от 1 до 5 лет (41). Генотип АА регистрировался только в группе длительности анамнеза от 5 до 10 лет (2).

Длительность анамнеза у больных с генотипической принадлежностью GG (рис. 22) *3 полиморфизма гена CYP2C19 в 24% (44) составила до 1 года, а у 41% (76) пациентов от 5 до 10 лет, у ¼ части (47) больных от 1 года до 5 лет, лищь в 10% (18) случаев свыше 10 лет, тогда как у пациентов с генотипом GA в 9% (9) случаев длительность анамнеза был до 1 года, 19% (19) случаев составил от 1 года до 5 лет, но у больше половины больных 57% (58) анамнез составил от 5 до 10 лет и у 15% (16) свыше 10 лет. Пациенты с генотипом АА имели анамнез от 1 года до 5 лет.

При наличии у больного генотипа, содержащего гомозиготные «дикие» аллели гена CYP2C19*17 в 23% (60) случаев длительность анамнеза характеризовался течением до 1 года, в 39% (102) случаев от 1 года до 5 лет, у 25% (65) пациентов течением от 5 до 10 лет и в 13% (34) случаев свыше 10 лет. В присутствии гетерозиготного генотипа содержащего и «дикий» и «мутантный» аллели *17 полиморфизма гена CYP2C19 показатель длительности анамнеза до 1 года и от 5 до 10 лет был по 13% (3) пациентов, а у 74% (17) больных длительность анамнеза составил от 1 до 5 лет. Пациенты с содержащим гомозиготный «мутантный» аллели генотипом в 75% (3) случаев имели анамнез заболевания до 1 года и в 25% (1) случаев от 5 до 10 лет.

По литературным источникам на течение и лечение заболеваний имеют влияние рецидивы заболевания. Мы тоже посчитали важным определение параметров рецидива КЗЗ в зависимости от генотипических особенностей пациентов по генам MDR-1 и CYP2C19.

Оказалось, что у пациентов, с генотипической принадлежностью СС изучаемого полиморфизма гена MDR-1C3435T частота рецидива 1 раз в год отмечается у 64% (118) пациентов, рецидив заболевания 2 раза в год у около 29% (54) пациентов и более 2 раза в год у 7% (13) больных. При наличии генотипа СТ рецидив 1 раз в год наблюдался в 64% (63) случаев, а 2 раза в год у 36% (36) пациентов. У пациентов с генотипической принадлежности ТТ рецидив заболевания 1 раз в год отмечался в 50% (2) случаях и по 25% (1) 2 раза в год и более 2 раза в год соответственно.

При определении рецидива заболевания у пациентов с генотипом GG полиморфизма G681A гена CYP2C19 регистрировался в 65% (133) случаев 1 раз в год, в около 31% (64) случаев 2 раза в год и в около 4% (8) случаев более 2 раза в год. Но при наличии генотипа GA у 60% (49) пациентов заболевание рецидивировалась 1 раз в год и у 40% (32) больных 2 раза в год. При наличии генотипа АА болезнь рецидивировался в равных количествах 1 раз в год и 2 раза в год.

Такие же показатели были регистрированы и у пациентов с наличием генотипов полиморфного варианта G636A гена CYP2C19: у пациентов с генотипической принадлежностью GG (рис. 26) в 67% (124) частота рецидива была 1 раз в году, а в 29% (53) случаев 2 раза в году и в 4% (8) пациентов более 2 раза в году. При присутствии генотипе GA рецидивы заболевания установлено 1 раз в году у 38% (39) пациентов и 2 раза в год были регистрированы у половины (51) больных, а рецидивы более 2 раза в год определены у 12% (12) пациентов. При наличии генотипа АА рецидив был выявлен только 1 раз год.

Частота рецидивов КЗЗ были установлены и по генотипическим вариантам *17 полиморфизма (C806T) гена CYP2C19, при котором у пациентов с генотипом СС рецидив заболевания 1 раз в год был определен

у 62% (162) пациентов, 2 раза в год у 28% (73) и более 2 раза в год у 10% (26) больных. При наличии генотипа СТ рецидивирование заболеваний 1 раз в год регистрировался если у 39% (9) пациентов, то 2 раза в год был определен у 10% (43) пациентов, а более 2 раза в год в 18% (4) больных. Нужно отметить, что при наличии генотипа ТТ рецидив заболеваний был выявлен в равных количествах 2 раза в год и более 2 раза в год.

Известно, что наиболее изученными основными полиморфными вариантами гена CYP2C19 являются CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17, которые имеют прямое влияние на метаболическую активность изофермента, при чем полиморфизмы *2 и *3 снижают его, а полиморфизм *17 наоборот, усиливает его активность. Исходя из этих особенностей полиморфных маркеров гена CYP2C19 учёными мира различаются типы метаболизаторов [6].

По гену CYP2C19 определяет три главных фенотипа метаболизаторов генетических полиморфизмов лиц, принимающих лекарства: “быстрые”, “промежуточные” и “медленные” (таблица 3).

Частота метаболизаторов гена CYP2C19 у больных с КЗЗ

Таблица 3

Заболевания	n пациентов	Быстрый метаболизатор n (%)	Промежуточный метаболизатор n (%)	Медленный метаболизатор n (%)
ГЭРБ	88	53 (60,2)	7 (8,0)	28 (31,8)
ХГ	100	43 (43,0)	13 (13,0)	44 (44, 0)
ЯБ	100	49 (49,0)	7 (7,0)	44 (44,0)
КЗЗ	288	145 (50,4)	27 (9,3)	116 (40,3)

Среди больных с ГЭРБ пациенты, имеющие “быстрые” метаболизаторы составляют 60,2% (53), пациенты с “промежуточными” метаболизаторами составляют 8% (7), тогда как пациенты с “медленными” метаболизаторами составляют 31,8% (28) (таблица 3). Частота метаболизаторов у больных с ХГ были выявлены, что “быстрый” метаболизатор составил 43% (43), “промежуточный” метаболизатор 13% (13) и “медленный” метаболизатор 44% (44). Эти метаболизаторы у пациентов с ЯБ были в пределах 49% (49), 7% (7) и 44% (44) соответственно. Таким образом, при КЗЗ “быстрый” метаболизатор был выявлен у 50,4% (145) больных, “промежуточный” метаболизатор в 9,3% (27) случаев и “медленный” метаболизатор у 40,3% (116) пациентов.

При гендерном различии метаболизаторов у больных с КЗЗ, оказалось, что среди пациентов с “быстрыми” метаболизаторами мужчин было 66,2% (96), женщин было 33,8% (49), среди пациентов с “промежуточными” метаболизаторами мужчин было 55,5% (15), женщин было 44,5% (12), однако среди пациентов с “медленными” метаболизаторы мужчин было около 70% (81), а женщин 30% (35) (рис. 1).

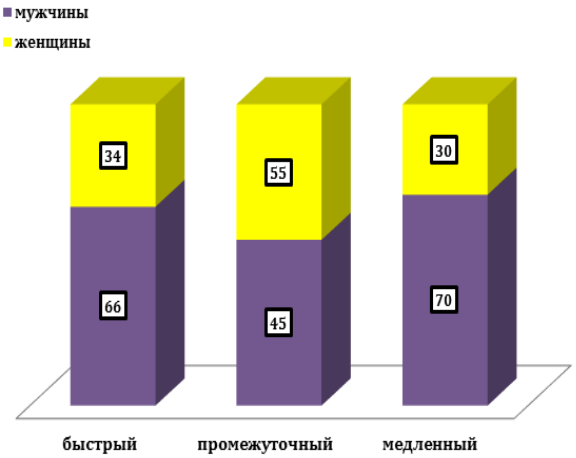


Рисунок 1. Встречаемость метаболизаторов гена CYP2C19 в гендерном отношении у больных с КЗЗ (%).

Наряду с вышеизученными параметрами, нам было интересно анализировать взаимосвязь генотипов полиморфизма С3435Т гена-транспортера MDR-1 с “быстрыми”, “промежуточными” и “медленными” метаболизаторами гена CYP2C19, так как это поможет раскрытию и пониманию механизмов фармакокинетики применяемых ЛС, что даёт возможность прогнозирования результатов фармакотерапии КЗЗ.

Так, сочетание «быстрых» метаболизаторов гена CYP2C19 с нормально-«дикими» СС генотипами гена MDR-1C3435T у пациентов с КЗЗ (рис. 2) составило 64,1% (93), с гетерозиготными СТ генотипами 34,5% (50), с ТТ «мутантными» генотипами 1,4% (2); а “промежуточные” метаболизаторы сочетались с изучаемыми генатипами гена MDR-1C3435T в количестве 52% (14) с содержащими «дикие» аллели генотипом СС, 44,4% (12) с содержащими «дикий» и «мутантный» аллели генотипом СТ и 3,6% (1) с содержащими «мутантный» аллели генотипом ТТ; а сочетание «медленнных» метаболизаторов гена CYP2C19 с гомозиготными-«дикими» СС генотипами гена MDR-1C3435T составило 67,2% (78), с гетерозиготными СТ генотипами 32% (37) и с гомозиготными «мутантными» ТТ генотипами 0,8% (1).

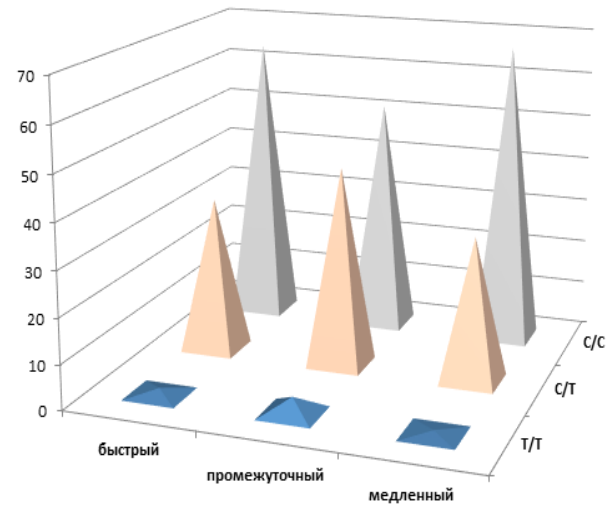


Рисунок 1. Встречаемость метаболизаторов гена CYP2C19 в гендерном отношении у больных с КЗЗ (%).

В современной медицине исследователей всего мира привлекает проблема изучения влияния аллельных и генотипических вариантов полиморфных видов ряда генов, которые непосредственно участвуют в фармакокинетике ЛС и ответственны за процессы их всасывания, биотрансформации и выведения, одним из которых являются гены MDR-1 и CYP2C19 [265, 199].

В наших исследованиях мы определили влияние генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1 на эффективность фармакотерапии КЗЗ. Результаты фармакотерапии были оценены уровнем обсемененности бактериями H.pylori лабораторно до и после лечения.

Известно, что полиморфизм C3435T гена MDR-1 имеет генотипы CC, CT и TT. После проведенной фармакотерапии КЗЗ были отмечены следующие результаты лечения (рис. 3): среди больных с генотипом CC отрицательный лабораторный показатель на наличие бактерий H.pylori отмечались у 73% (135) пациентов, тогда как уровень обсемененности больных с КЗЗ составил у представителей данного генотипа 27% (50). Среди больных с гетерозиготным генотипом CT полная эрадикация выявлено у 71,7% (71) пациентов, где эффективность фармакотерапии не достигнуто в 28,3% (28) случаев. Оказалось, что у пациентов с генотипом TT фармакотерапия заканчивалась достижением эрадикции инфекции в 75% (3) случаев, однако обсемененность после лечения составила 25% (1) у больных данным генотипом.

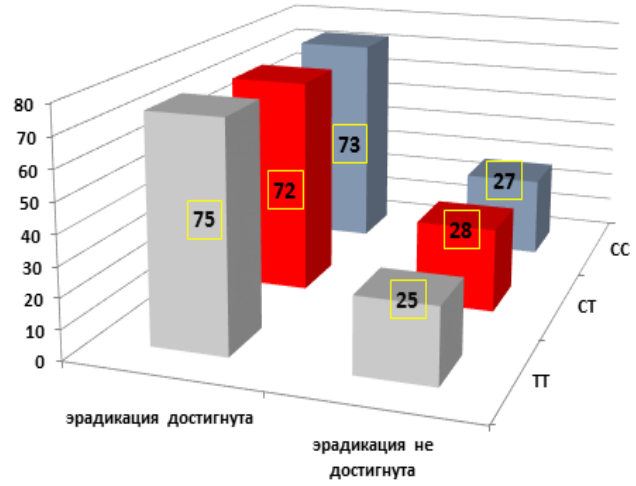


Рисунок 3. Результаты фармакотерапии в зависимости от генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1.

Наряду с геном MDR-1 для оценки результатов фармакотерапии интерес представляют генотипы гена CYP2C19, которые напрямую влияют на метаболизм основной группы лечения КЗЗ - на метаболизм ИПП.

Как показали наши исследования, у пациентов с генотипической принадлежностью GG (рис. 4) полиморфного варианта G681A гена CYP2C19 в 74% (152) случаев лабораторно регистрировался отрицательный результат на наличие бактерий H.pylori, но у 26% (53) пациентов сохранился хеликобактериоз. Кроме того, у пациентов с гетерозиготной генотипической принадлежностью GA хоть и эрадикация была достигнута у 68% (55) пациентов, но обсемененность сохранилась в пределах 32% (26), однако, при наличии генотипа AA во всех случаях эрадикационная терапия была эффективна.

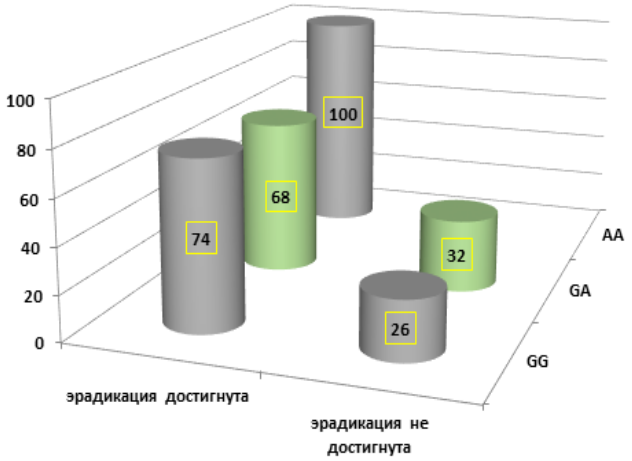


Рисунок 4. Результаты фармакотерапии в зависимости от генотипов полиморфизма G681A гена CYP2C19.

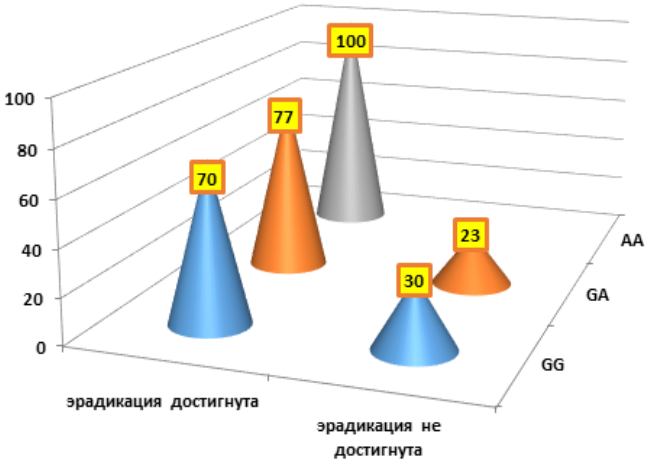


Рисунок 5. Результаты фармакотерапии в зависимости от генотипов полиморфизма G636A гена CYP2C19.

Результат лечения КЗЗ у больных с генотипом GG полиморфизма G636A гена CYP2C19 оценивался достигнутым у 69,7% (129) пациентов (рис. 5), но считался не достигнутым в 30,3% (56) случаях. Однако, у больных с генотипом GA данного полиморфизма эрадикация бактерии составила 77,4% (79), но лабораторно улучшение не отмечалось в 22,6% (23) случаев. При генотипической принадлежности больного AA эрадикация была достигнута в целом.

По полиморфизму C806T гена CYP2C19 наличие генотипа CC (рис. 6) в 77% (201) случаев был связан с отрицательным лабораторным показателем на наличие инфекции, тогда как эти показатели были положительными у 23% (60) пациентов. У больных, выявленных гетерозиготный генотип CT эрадикация была достигнута в самом низком уровне - 26% (6) случаев, но лечение не дал должного эффекта у 74% (17) пациентов, у которых анализ на наличие бактерии оказался положительным. Интересно заметить, что эффективность лечения при наличии генотипа TT было достигнута у половины пациентов, тогда как эрадикация не отмечалась у каждого второго больного.

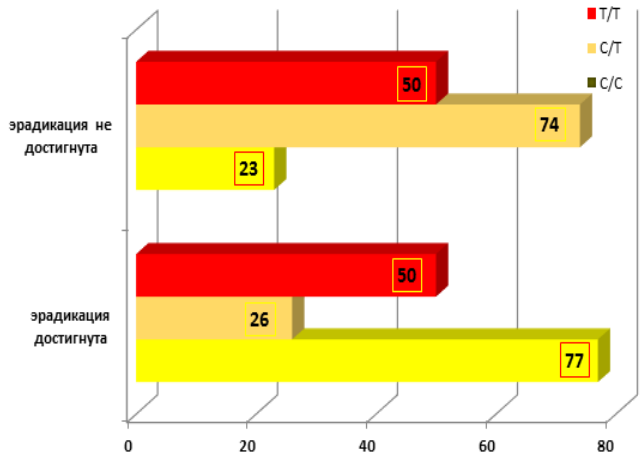


Рисунок 6. Результаты фармакотерапии в зависимости от генотипов полиморфизма C806T гена CYP2C19.

Выводы. Исходя из вышеизложенного нужно сказать, что частота аллелей полиморфного маркера C3435T гена MDR-1 у пациентов с КЗЗ были достоверно изменены ($\chi2$=5,350, p=0,020). Частота гетерозиготных и мутантных генотипов данного гена в сравниваемых группах были в статистически значимых пределах ($\chi2$=4,272, p=0,039). Подобное явление указывает на то, что функция кодируемого геном MDR-1 белка-транспортёра (Р-гликопротеин) повышена и обеспечивает значительно быстрый эффлюкс препарата и недостаточной его концентрации в крови для обеспечения эффективности фармакотерапии.

По гену CYP2C19 подобная частота были выявлены во *2 ($\chi2$=4,109, p=0,043) и *17 ($\chi2$=4,133, p=0,042) полиморфизмах, где частота аллелей (*2 полиморфизм - $\chi2$=3,600, p=0,058) были изменены в статистически значимых размерах. Нужно указать, что *2 полиморфизм гена CYP2C19 намного снижает функциональную способность изофермента CYP2C19, ответственного за метаболизм ИПП.

В гендерном отношении все генотипические варианты изучаемых генов (MDR-1 и CYP2C19) больше определялись у больных мужского пола, однако «мутантные» генотипы сравнительно больше выявлялись у женщин. А при изучении взаимосвязи генотипической принадлежности пациента с активностью патологического процесса, то анамнез от 5 до 10 лет был наиболее частой длительностью анамнеза, который в самых высоких цифрах наблюдался у пациентов с гетерозиготными генотипами изучаемых генов (MDR-1 и CYP2C19). Кроме того, установлена, что течение и исход заболевания напрямую связаны с генотипической принадлежностью больного по данным генам.

Метаболизм ИПП напрямую зависит от типа метаболизатора гена CYP2C19. В выборке больных частота «быстрых» метаболизаторов составила больше половины, а у каждого 3-4 пациента выявлялся «медленный» метаболизатор.

Определение сочетания генотипов генов MDR-1 и CYP2C19 способствует представлению полной картины фармакокинетики ЛС используемых для фармакотерапии КЗЗ. Так, сочетание «медленных» метаболизаторов гена CYP2C19 с гомозиготным «диким» генотипом гена MDR-1 регистрировался в 67% случаев, а с гетерозиготным генотипом гена MDR-1 у каждого 3 пациента, тогда как, сочетание «быстрых» метаболизаторов гена CYP2C19 с данными генатипами гена MDR-1 выявлялся в 64% случаев и у каждого 3 больного. А с гомозиготным «мутантным» генотипом сравнительно с другими метаболизаторами наиболее чаще сочетался «промежуточный» метаболизатор. Эти результаты исследования указывают на изменения концентрации препарата в крови, что взаимсвязан с его метаболизмом в печени. Такое сочетание определяет эффективность эрадикационной терапии.

Эрадикационная терапия не достигла своей цели у пациентов, которые имели генотипическую принадлежность полиморфизма *17 гена CYP2C19, потому что активация метаболического изофермента способствует укорочению времени гипосекреторного действия ИПП, что не соответствует «правила Бурже».

В целом по КЗЗ после проведенной стандартной фармакотерапии эффективность эрадикации составила 72,5%, что определялся по уровню обсемененности у пациентов, которая была в пределах 27,5%. На результаты фармакотерапии имеют прямое влияние активность генов фармакокинетики ЛС - MDR-1 и CYP2C19.

Нам думается, что результаты данного исследования большое значение имеют в подборе персональных режимов дозирования ЛС - персонификации фармакотерапии КЗЗ, которые базируются на генотипирование больных. Такой подход будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии КЗЗ и является современным подходом – шагом со временем.

Список литературы:

1. Абдашимов З.Б. Роль полиморфизма гена MDR1 для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме // Вестник современной клинической медицины. 2022. №1. URL:https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfizma-gena-mdr1-dlya-naznacheniya-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-pri-bolevom-sindrome.

2. Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Никольская К.А., Джафарова А.Р., Черенкова В.В. Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori // МС. 2023. №8. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tendentsii-eradikatsionnoy-terapii-infektsii-helicobacter-pylori

3. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. и др. Эффективность эрадикации Helicobacter pylorів зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1β. Терапевтический архив. 2019;(8):34–40. https://doi.org/10.26442/004036 60.2019.08.000380

4. Д.А. Сычев, А.Н. Леванов, Т.В. Шелехова, П.О. Бочков, Н.П. Денисенко, К.А. Рыжикова, К.Б. Мирзаев, Е.А. Гришина, М.А. Гаврилов Влияние полиморфизма генов ABCB1 и CES1на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава // Атеротромбоз. 2018. №1.

5. Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В., Цвингер С.М., Морозова Е.И. Клиническая значимость полиморфизма гена цитохрома P4502C19(681G/A) у жителей Забайкальского края при лечении кислото-зависимых заболеваний. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12 (2); 123-128.

6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхаков Р.А. и др. Инфекция Helicobacter pylori при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы // Рос журн гастроэнтерол., гепатол.,

колопроктол. – 2018. - 28(3). С. 26-32.

7. Карева Е. Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп //РМЖ. – 2021. – Т. 29. – №. 4. – С. 68-73.

8. Кличова Ф. К., Мавлянов И. Р., Мусаева Д. М. Influence of genes on pharmacotherapy of ulcer disease // Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 147-150.

9. Кличова Ф. К., Очилова Г. С. Значение гена MDR-1 фармакотерапии //Сборник тезисов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE. – 2019.

10. Леонова М. В. Генетический полиморфизм CYP2C19-предиктор клинической эффективности ингибиторов протонной помпы //Лечебное дело. – 2015. – №. 4. – С. 30-39.

11. Мавлянов, И. Р., Г. Ж. Жарылкасынова и Р. У. Юлдашова. «Оценка исследования полиморфизма гена MDR1 по эффективности ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией». Монография. 2021. 103 с.

12. Максимов М. Л. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. – 2021. 115 с.

13. М.М.Каримов, З.З.Саатов, Г.Н.Сабирова. Заболевания пищеварительной системы: пособие для врачей – 2016. - С. 400.

14. Мусаева Д. М. Персонификация фармакотерапии–требование времени //Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 47-49.

15. Мусаева Д. М., Очилова Г. С. Сурункали гастритни даволашда MDR-1 аллел вариантларининг ахамияти //Материалы международной научно-практической онлайн-конференции" Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке" г. Ташкент. – 2019. – Т. 25.

16. Мусаева Д. М., Сагдуллаева Г. У. Helicobacter pylori и его значение в возникновении и течении заболеваний гастродуоденальной зоны //Integrative dentistry and maxillofacial surgery. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 69-74.

17. Очилова Г. С. Генотип пациента–основной показатель для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии хронического гастрита //Вестник науки и образования. – 2021. – №. 13-1 (116). – С. 99-104.

18. Очилов А. К., Очилова Г. С. Клиническая значимость полиморфизмов гена CYP2C19 // Университетская наука: взгляд в будущее. – 2020. – С. 376-379.

19. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Смольникова М.В., Черепнин М.А., Масленникова Н.А., Павлова Н.В. Влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения кислотозависимых заболеваний. Медицинский совет. 2022;16(14):81–87. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-81-87.

20. Bernhard Otto Behm, Simone Claudi-Behm, 2 – Gendiagnostik. Klinikleitfaden Labordiagnostik (Siebte Ausgabe), Urban & Fischer, 2021, Pages 25-31, ISBN 9783437223815. https://doi.org/10.1016/B978-3-437-22381-5.00002-8. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9783437223815000028)

21. C. Verstuyft, L. Becquemont, S. Mouly. Farmacocinética de los medicamentos // EMC - Tratado de Medicina,Volume 26, Issue 1, 2022, Pages 1-9, ISSN 1636-5410.

22. Choi YH, Yu AM. ABC transporters in Multidrug Resistance and Pharmacocinetics, and Strategies for Drug Development.Curr Pharm Des 2013.

23. Da-Cheng Hao, Chapter 4 – Drug Metabolism and Pharmacokinetic Diversity of Ranunculaceae Medicinal Compounds // Ranunculales Medicinal Plants, Academic Press, 2019, Pages 125-173, ISBN 9780128142325,

24. Effects of P-glycoprotein and its inhibitors on apoptosis in K562 cells. Zu Y, Yang Z, Tang S, Han Y, Ma J.Molecules. 2014 Aug 25;19(9):13061-75.

DOI: 10.3390/molecules190913061.PMID: 25157469

25. J. Jagtap, S. Atre, Y. Dumbare, M. Faqih, T. Sawant, S. Ambike, J.S. Bhawalkar, M. Farhat. Health system related barriers to multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) care in an indian setting: from patients' perspective // International Journal of Infectious Diseases,Volume 130, Supplement 2, 2023, Page S8, ISSN 1201-9712, https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.024. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971223001534)

26. Harris D.M., Stancampiano F.F., Burton M.C., Moyer A.M., Schuh M.J., Valery J.R., Bi Y. Use of Pharmacogenomics to Guide Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Practice. Dig Dis Sci. 2021;66(12): 4120–4127. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06814-1

27. Kamilovich O. A. Features of the Relationship of the Carrier of Allelic-Genotype Variants of the Cyp2c19 Gene in Patients With Chronic Gastritis //Journal of Innovation, Creativity and Art. – 2022. – Т. 1. – С. 20-26.

28. 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.

29. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Ryzhikova K.A., Konova O.D., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Shuev G.N., Grishina E. A., Sozaeva Z.A. Genetic polymorphisms and three etnic groups of Dagestan // Genet. Test. Mol. Biomarkers. — 2017. — V. 21, No. 12. — Pp. 747-753.

30. Morino Y., Sugimoto M., Nagata N., Niikiura R., Iwata E., Hamada M. et al. Influence of Cytochrome P450 2C19 Genotype on Helicobacter pylori Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2021;12:759249. https://doi.org/10.3389/ fphar.2021.759249

31. Ochilova Gulrukh Saidovna. Polymorphism of the MDR1 Gene as a Marker of Personification of Pharmacotherapy of Chronic Gastritis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2021 11(12) С. 866-870

32. Shah S.C., Tepler A., Chung C.P., Suarez G., Peek R.M. Jr., Hung A. et al. Host Genetic Determinants Associated with Helicobacter pylori Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2021;161(5):1443–1459. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.043.

33. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, et al. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. Adv Ther. 2017; 34: 1070– 1086.