

УДК: 616.33/34:616-091:616-079

Современные методы определения генетического полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Significance of the identification the genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in modern clinical practice

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotjagova

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** ИПП, полиморфизм, ген P450 CYP2C19, эрадикация, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, 13С-пантопразоловый дыхательный тест

В последнее время значительно возрос интерес гастроэнтерологов к изоформе цитохрома P450 2C19, что обусловлено его ролью в метаболизме производных бензимидазола, к которым относятся ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол) [15,18].

Цитохром (СУР) P450 это комплекс, состоящий из белка системы порфирина, который является частью эндоплазматического ретикулаума. Основная функция СУР P450 – активация кислорода, который необходим для первой фазы биотрансформации гидрофобных соединений- реакции оксигенации с образованием гидроксильной группы. Из всей группы различных изоферментов системы цитохрома P450 в метаболизме ИПП (за исключением рабепразола) участвуют преимущественно СУР2С19 (S-мефенитоин-гидроксилаза) и СУР3А4. Омепразол преимущественно метаболизируется при участии изофермента СУР2С19 до 5-гидроксиомепразола,

который далее под действием изофермента СУР3А4 трансформируется в сульфен 5-гидроксиомепразола. Изофермент СУР3А непосредственно метаболизирует омепразол до сульфена омепразола, который далее трансформируется изоферментом СУР2С19 до сульфена 5-гидроксиомепразола. Метаболизм эзомепразола похож на метаболизм омепразола, однако в первом случае 5'-гидроксилирование происходит медленнее, чем в рацемической смеси. Лансопразол метаболизируется изоферментами СУР2С19 и СУР3А4 в 5-гидроксилансопразол и сульфен лансопразола. Пантопразол первоначально метаболизируется изоферментами СУР2С19 и СУР3А4 до гидроксипантопразола или сульфена пантопразола, а далее быстро преобразуется в сульфат пантопразола посредством сульфотрансферазы. Мета-

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

боллизм рабепразола состоит в неферментативном восстановлении до тиоэфирного соединения. Лишь незначительная часть вещества окисляется с помощью изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 до деметилированного рабепразола или сульфона рабепразола [3, 4, 18].

Существует такое понятие как полиморфизм CYP P450. Его смысл заключается в различном генетическом контроле активности некоторых ферментов системы цитохрома P450 в различных популяциях. Данный феномен обуславливает различную ферментативную активность этой системы у разных людей: например клиренс препаратов, метаболизирующихся с помощью CYP2C19 колеблется от 5 до 20 раз между различными индивидами и этническими группами, в первую очередь из-за последствия генетического полиморфизма (Goldstein, 2001; Desta et al., 2002), а также в результате не генетических факторов [(например, межлекарственного взаимодействия) (Desta et al., 2002), возраста (Ishizawa et al., 2005), беременности (McGready et al., 2003), и, возможно, в результате некоторых болезненных состояний (Desta et al., 2002; Frye et al., 2006)] [4, 13].

На основании способности к метаболизму ИПП все люди могут быть классифицированы как лица с медленным метаболизмом (PM), с промежуточным метаболизмом (IM, с быстрым метаболизмом (EM) и со сверхбыстрым метаболизмом (UMS) CYP2C19. Генотип CYP2C19 представлен «диким» типом (*1) и двумя мутантными аллелями *2 (*2) и *3 (*3). Наиболее распространенными аллелями для медленных метаболизаторов CYP2C19 (PM) являются *2 и *3 (*2 / *2, *3 / *3 или *2 / *3). Генотип быстрых метаболизаторов (EM) представлен аллелем *1 / *1, промежуточные метаболизаторы имеют *1 / *2 или *1 / *3 аллели. Также встречается генотип CYP2C19 имеющий аллель *17, которая связана с усилением функции, так называемые ультрабыстрые метаболизаторы (Goldstein et al., 1997; Xie et al., 1999; Goldstein, 2001; Desta et al., 2002; Hamdy et al., 2002) [2, 6, 13]. Частота встречаемости аллелей с медленным метаболизмом CYP2C19*2 от 23 до 39% у азиатов, от 11 до 16% у белокожих и от 13 до 25% у чернокожих субъектов. Частота встречаемости CYP2C19*3 аллелей составляет от 5 до 12% у азиатов и около 2% у белокожих и чернокожих субъектов. Таким образом, были замечены значительные различия в межэтническом распределении медленных метаболизаторов (PM): от 2 до 5% среди белокожих, от 4 до 7,5% среди чернокожих, от 13 до 20% в Восточной Азии, а также от 38 до 79% на тихоокеанских островах. Частота встречаемости аллеля CYP2C19*17, связанной с усилением функции, колеблется от 18 до 32,9% среди белокожих, до 4% в Эфиопии и 1,3% в Японии [2, 6, 13].

В современной клинической практике полиморфизм гена цитохрома 2C19 имеет большое значение. Величина терапевтического эффекта различ-

ных ИПП, использующихся в схемах эрадикации и в качестве монотерапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в значительной степени зависит от состояния этого гена у пациента.

Приблизительно 10-20% пациентов, получающих стандартные дозы ИПП, не отвечают или не полностью отвечают на проводимое лечение или же ИПП демонстрируют неудовлетворительную антисекреторную активность. Кроме того, неудачная эрадикационная терапия может объясняться не только резистентностью к антибиотикам, но и неадекватным подавлением секреции желудочного сока при приеме ИПП [18]. Поэтому, одним из предложенных способов улучшения эффективности тройной схемы эрадикации, согласно одному из пунктов Маастрихтского консенсуса IV, является увеличение дозы ИПП [9]. Также обоснованность этой концепции была представлена в последнем мета-анализе (35 исследований, 5998 пациентов), где были показаны достоверные преимущества при использовании эзомепразола и рабепразола перед ИПП первых генераций в схемах эрадикации на 4,7 и 4,1% соответственно (отношение шансов – 1,32 [1,01–1,73] и 1,21 [1,02–1,42] соответственно) [11].

Терапия ГЭРБ при использовании различных ИПП неодинаково эффективна. В качестве причин неэффективности кислотосупрессивной терапии рассматривается целый ряд факторов: недостаточная приверженность пациентов к лечению, наличие слабокислого или дуоденогастроэзофагеального желчного рефлюкса, гиперчувствительность пищевода, функциональная изжога, неспособность ИПП поддерживать pH в пищеводе на уровне выше 4 в течение не менее чем 16 ч/сут вследствие быстрого метаболизма и элиминации ИПП у лиц с мутациями в гене изофермента 2C19 цитохрома P450 [10]. Уровень кислотосупрессии, достигаемый препаратами из группы ИПП, был оценен в исследовании Y. Yuan и соавт. с помощью 24-часовой pH-метрии, когда на фоне 5-8 дневного приема ИПП в стандартной дозе здоровыми добровольцами были обнаружены периоды снижения pH в желудке <3, длительность которых составила 27,8— 44,1% суток. Также был исследован режим дозирования, когда ИПП принимались 2 раза в сутки на протяжении 5-8 дней: снижение pH <4 наблюдалось в течение 15-36%, <3 — в течение 5-28% от времени измерения. Таким образом, была констатирована своего рода несостоятельность ИПП в обеспечении кислотосупрессивного эффекта, достаточного для заживления дефектов слизистой оболочки пищевода. Это объясняется особенностями фармакокинетики доступных на сегодняшний день ИПП, а именно коротким периодом полувыведения препаратов из плазмы крови (1-2 ч) у людей с мутацией в гене CYP 2C19, что приводит к отсутствию лекарственного контроля за уровнем секреции соляной кислоты в желудке, особенно после полуночи: доза препарата, принятая перед ужином, утрачивает свое действие в среднем через 5 ч [17]. Таким образом, у пациентов с быстрым мета-

болизмом наблюдается высокая частота неэффективности терапии вследствие того, что метаболиты ИПП не проявляют фармакологической активности.

Ночной прорыв кислоты, определяющийся как снижение pH желудочного содержимого менее 4,0 продолжительностью более часа в течение ночи, сейчас считается одним из факторов, связанных с безуспешностью проводимого лечения ИПП. Интересно, что частота ночных кислотных прорывов зависит от генотипа CYP2C19: это явление чаще фиксируется у пациентов с быстрым метаболизмом [18].

В исследовании T. Furuta и соавт. было показано, что «быстрые метаболизаторы» с тяжелым эрозивным эзофагитом на фоне приема лансопризола в дозе 30 мг демонстрировали чрезвычайно низкую (16,7%) частоту заживления эрозий [5]. Хотя, по мнению некоторых авторов, данный фактор имеет ограниченное клиническое значение в развитии резистентности к проводимой терапии, но в случае тяжелого эрозивного эзофагита, не поддающегося лечению, должны быть оценены особенности метаболизма ИПП [8].

Российскими учеными было проведено проспективное когортное исследование с целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ИПП в лечении ГЭРБ. В него вошло 267 больных ГЭРБ в возрасте от 18 до 51 лет (средний возраст пациентов составил $41,5 \pm 14,63$ года), из них 152 мужчины и 115 женщин. Все пациенты получали терапию ИПП в соответствующих дозах в зависимости от стадии ГЭРБ. Больные были разделены на две группы в зависимости от назначаемого препарата (омепразол, рабепразол). Одной из основных задач этого исследования явилось сравнение действия стандартных доз омепразола и рабепразола на показатели закисления пищевода у больных ГЭРБ, интенсивно метаболизирующих ИПП. Анализ результатов pH-метрии у больных ГЭРБ подтвердил, что рабепразол достоверно более выражено угнетает желудочное кислотообразование, чем омепразол, как в первые сутки, так и в последующие дни. Поэтому авторы сделали вывод, что выбор стандарта лечения больных с ГЭРБ должен предваряться обследованием больных по генотипу CYP2C19 и при отсутствии мутаций в обеих аллелях гена CYP2C19, т.е. у быстрых метаболизаторов ИПП (EM), следует применять стандартные дозы рабепразола или удвоенные дозы других ингибиторов протонного насоса [16].

Как видно из вышеизложенного, все больше данных свидетельствует о том, что изменение активности CYP2C19 является клинически значимым. Таким образом, знание активности CYP2C19 может помочь оптимизировать терапию и избежать побочных эффектов препаратов, метаболизирующихся этим ферментом.

В естественных условиях метаболический статус CYP2C19 можно определить путем генотипирования или путем измерения метаболизма с помощью

пробных препаратов (Desta и соавт., 2002). На сегодняшний день, для изучения полиморфизмов гена CYP2C19 используются образцы геномной ДНК, выделенные из цельной крови пациентов. Полиморфизм гена CYP2C19 затем определяются методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием двухпраймерной системы. Но наряду с этим, активно разрабатывается и внедряется в клиническую практику неинвазивная методика определения полиморфизма гена CYP2C19 с помощью ¹³C-пантопризолового дыхательного теста. Это неинвазивная, недорогая и быстрая процедура, предлагается как скрининговый метод, который может быть применен в клинических условиях для определения функции CYP2C19 и дозирования CYP2C19 субстратов. Это быстрый фенотипический тест, который охватывает изменчивость активности фермента CYP2C19 вследствие генетических и негенетических факторов и потенциально обеспечивает большую практическую клиническую полезность, чем существующие подходы, должен стать важным шагом для оптимизации терапии с субстратами CYP2C19 или для выбора альтернативных препаратов для конкретного пациента [13, 14].

Методика теста основана на том, что стабильный изотоп ¹³C-пантопризола подвергается O-деметилированию цитохромом P450 CYP2C19, при этом продуцируется ¹³CO₂, который выделяется с выдыхаемым воздухом. Методом ИК-спектроскопии измеряется отношение концентрации ¹³CO₂/¹²CO₂ в выдыхаемом воздухе до и после приема реактива. Отношение ¹³CO₂/¹²CO₂ после приема ¹³C-пантопризола относительно исходного отношения ¹³CO₂/¹²CO₂ выражается в виде изменений по сравнению с исходным уровнем (DOB). Максимальная DOB и AUC (площадь под кривой) значительно отличаются между тремя группами генотипа, что может служить безопасным, быстрым и неинвазивным маркером определения активности CYP2C19 в естественных условиях [1, 12, 13, 14].

Цель работы

Определить частоту встречаемости быстрого, промежуточного и медленного типов метаболизма у пациентов крымской популяции, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с помощью неинвазивной методики-¹³C-пантопризолового дыхательного теста.

Материал и методы

Было обследовано 32 больных (21 жен., 11 муж.) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $42,25 \pm 3,02$). Диагноз ГЭРБ устанавливался на основании типичных рефлюксных жалоб – изжога, регургитация, жжение за грудиной, чувство «кома» за грудиной, если они беспокоили пациента более 2 раз в неделю на протяжении 4-8 недель, данных суточной

Распределение пациентов с ГЭРБ по полу, возрасту и степени эзофагита

	Число больных	мужчины		женщины		Средний возраст
		п	%	п	%	
Всего больных	33	11	33,3	22	66,7	42,25 года ± 3,02
НЭРБ	26	10	30,3	16	48,5	43,8 года ± 3,2
Степень А	3	2	6	1	3	43,6 года ± 9,61
Степень В	4	1	3	3	9,1	42,6 года ± 12,4

pH – метрии, проведения ЭГДС с оценкой состояния слизистой оболочки пищевода для определения степени тяжести эзофагита. Всем больным перед началом кислотосупрессивной терапии проводился 13С-пантопразоловый дыхательный тест для определения типа метаболизма и индивидуализации кислотосупрессивной терапии.

Методика проведения 13С-пантопразолового дыхательного теста

Неинвазивная методика определения гено-/фенотипа гена, кодирующего CYP2C19, основанная на O-деметилировании 13С-пантопразола цитохромом P450 CYP2C19 в печени, при этом продуцирующийся 13CO₂ выделяется с выдыхаемым воздухом. Отношение 13CO₂/12CO₂ после приема 13С-пантопразола относительно исходного отношения 13CO₂/12CO₂ выражаются в виде величины delta over baseline (DOB, единицы измерения ‰, рассчитываемая по формуле δ исследуемого образца – δ исходной величины до приёма меченого препарата).

Первая дыхательная проба (нулевая проба) бралась у пациента утром натощак после как минимум 8-часового голодания, воздержания от употребления алкоголя и табака. Затем пациент принимал раствор, состоящий из 100 миллиграммов 13С-пантопразола и 2,1 г натрия бикарбоната. Через 30 минут бралась вторая проба (после приема тестового раствора) выдыхаемого воздуха и проводился анализ. Образцы выдыхаемого воздуха собирались в 1,2-литровой алюминиевые мешочки (Otsuka Pharmaceuticals, Tokushima, Japan),

Табл. 2

Средняя DOB у пациентов крымской популяции с гастрозофагеальной рефлюксной болезнью.

Тип метаболизма	п пациентов	средняя DOB
Быстрый	12	4,725 ± 0,3
Промежуточный	14	2,44 ± 0,162
Медленный	6	0,85 ± 0,22

анализ проводился на инфракрасном спектрометре «IRIS» Doc (Wagner, Германия). Оценка результатов 13С-пантопразолового дыхательного теста проводится по изменению отношения (DOB) 13CO₂/12CO₂ в выдыхаемом воздухе. У пациентов с быстрым и ультрабыстрым метаболизмом DOB составляет от 3.5 до 7‰; с промежуточным метаболизмом DOB 1 – 3.5‰; с медленным метаболизмом DOB < 1‰.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследуемых пациентов отсутствие дефектов слизистой пищевода наблюдалось у 26 (78%) пациентов. Для исключения функциональной изжоги у пациентов с отсутствием дефектов слизистой оболочки использовались Римские критерии III.

Для диагностики эрозивной формы ГЭРБ использовалась Лос-Анджелесская классификация. Таким образом, эзофагит степень тяжести А наблюдался у 3 (9%) пациентов, эзофагит степень тяжести В- у 4 (12%) пациентов. Эзофагит степень тяжести С и D у исследуемых пациентов не встречался.

Среди жалоб наиболее частой были: изжога (92% случаев), отрыжка кислым (80% случаев), ретро-стернальное жжение (22% случаев), боли за грудной (10% случаев), ком в горле (2%).

После установления диагноза всем больным для индивидуализации кислотосупрессивной терапии проводился 13С-пантопразоловый дыхательный тест.

По результатам 13С-пантопразолового дыхательного теста все пациенты по типу метаболизма разделились на три группы: у 12 (%) пациентов был определен быстрый метаболизма (средняя DOB 4,725‰ ± 0,3), 14 (%) пациентов имели промежуточный тип метаболизма (средняя DOB 2,44‰ ± 0,162) и 6 (%) пациент имел медленный тип метаболизма (средняя DOB 0,85‰ ± 0,22).

Пациенты трех групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). Средний возраст в группе пациентов с быстрым метаболизмом

Табл. 3

Распределение пациентов с различными типами метаболизма по полу, возрасту, индексу массы тела

	Быстрый тип метаболизма (DOV от 3.5 до 7‰)	Промежуточный тип метаболизма (DOV от 1-3.5‰)	Медленный тип метаболизма (DOV < 1 ‰)
Мужчины	2	6	4
Женщины	10	8	2
Средний ИМТ	23,3 (± 1,05)	24,71 (±1,19)	25 (± 1,36)
Средний возраст	43,75 года (± 4,37)	42,5 (± 3,7)	43,5(± 6,37)

составлял 43,75 года (± 4,37), средний ИМТ составил 23,3 (± 1,05). В группе пациентов с промежуточным типом метаболизма средний возраст был 42,5 (± 3,7), средний ИМТ составил 24,71 (±1,19). Медленные метаболизаторы имели средний возраст 43,5(± 6,37), средний ИМТ 25 (± 1,36).

Таким образом, опираясь на полученные предварительные результаты, можно предположить преобладание быстрого и промежуточного типов метаболизма у пациентов крымской популяции с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Дальнейший этап работы будет заключаться в подтверждении результатов 13С- пантопразолового дыхательного теста методом ПЦР.

Литература

- [13C]-pantoprazole breath test to predict CYP2C19 phenotype and efficacy of a proton pump inhibitor, lansoprazole / Furuta T and all. // *Aliment Pharmacol Ther.* —2009. — Vol. 30. — P. 294–300.
- A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. Sim SC, Risinger C, Dahl ML and all. // *Clin Pharmacol Ther.* —2006. — Vol. 79. — P. 103–113.
- Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. / Goldstein JA. // *Br J Clin Pharmacol.* — 2001. — Vol. 52. — P. 349–55.
- Clinical Significance of the Cytochrome P450 2C19 Genetic Polymorphism. Desta Z, Zhao X, Shin K. [et al.]. *Clin Pharmacokinetics* — 2002. — Vol. 41. — P. — 913–918.
- Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. Furuta T., Shirai N., Watanabe F, et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 72. — P. 453–460.
- Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. Chaudhry A.S., R. Kocbar, Kobil K.K. // *Indian J Med Res* — 2008. — Vol. 127. — P. — 521–530.
- Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. / Furuta T. and all. // *Drug Metab Pharmacokinetics* —2005. — Vol. 20. — P. 153–167.
- Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. / Fass R., Sjfrim D. // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. — 295–309.
- Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report Peter Malfertheiner // *Gut* —2012—Vol. 61. — P. 646–664.
- Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors / Hershovici T., Fass R. // *Curr Opin Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26 (4). — P. 367–378.
- Meta- analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first- generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. McNicoll AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* — 2012. — Vol. 36(5). — P. 414–425.
- Oral Bioavailability of Pantoprazole Suspended in Sodium Bicarbonate Solution. Ferron GM. // *Am J Health-Syst Pharm.* — 2003. — Vol. 60 — P. — 1324–1329. 13C-Pantoprazole breath test as a predictor of the anti-platelet function of clopidogrel. Furuta T, Inaki T, Umemura K. // *Eur J Clin Pharmacol.* — 2010. — Vol. 66. — P. 457–563.
- Rapid Identification of the Hepatic Cytochrome P450 2C19 Activity Using a Novel and Noninvasive [13C]Pantoprazole Breath Test. Z. Desta, A. Modak, D. Phuong. // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*
- Stereoselective Pharmacokinetics of Stable Isotope (1/2)-[13C]-Pantoprazole: Implications for a Rapid Screening Phenotype Test of CYP2C19 Activity / David T. and all. // *CHIRALITY* — 201. — Vol. 23. — P. — 904–909.
- Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Бордин А.С. // *Consilium Medicum.* — 2010. — Том 12. — № 8.
- Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г // *Лечащий Врач.* — 2011. — Т. 7. — С. 93-95.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. Кайбышева В.О., Тухманов А.С., Ивашкин В.Т. // *РЖГТК.* — 2011. — Т. XXI. — № 4. — С. 4–13.
- Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ППП. Передерий В.Г., Ткач С.М. // *Здоровья Украины.* — 2011. — Т. 4 (22). — С. 14-16.

Значение определения генетического полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 в современной клинической практике

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Смысл существующего понятия полиморфизма заключается в различном генетическом контроле активности некоторых ферментов системы цитохрома P450 в различных популяциях. Данный феномен обуславливает различную ферментативную активность этой системы у разных людей: например клиренс препаратов, метаболизирующихся с помощью CYP2C19 колеблется от 5 до 20 раз между различными индивидами и этническими группами, в первую

очередь из-за последствия генетического полиморфизма. На основании способности к метаболизму ИПП все люди могут быть классифицированы как лица с медленным метаболизмом (PM), с промежуточным метаболизмом (IM), с быстрым метаболизмом (EM) и со сверхбыстрым метаболизмом (UMS) CYP2C19. В современной клинической практике полиморфизм гена цитохрома 2C19 имеет большое значение. Величина терапевтического эффекта различных ИПП, использующихся в схемах эрадикации и в качестве монотерапии при ГЭРБ, в значительной степени зависит от состояния этого гена у пациента. Таким образом, знание активности CYP2C19 может помочь оптимизировать терапию и избежать побочных эффектов препаратов, метаболизирующихся этим ферментом. Метаболический статус CYP2C19 в естественных условиях можно определить путем генотипирования или путем измерения метаболизма с помощью пробных препаратов (Desta и соавт., 2002). На данном этапе, для изучения полиморфизмов гена CYP2C19 используются образцы геномной ДНК, выделенные из цельной крови пациентов. Полиморфизмы гена CYP2C19 затем определяются методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием двухпраймерной системы. Также активно разрабатывается и внедряется в клиническую практику неинвазивная методика определения полиморфизма гена CYP2C19 с помощью 13С-пантопразолового дыхательного теста. Это неинвазивная, недорогая и быстрая процедура, предлагается как скрининговый метод, который может быть применен в клинических условиях для определения функции CYP2C19 и дозирования CYP2C19 субстратов. Это быстрый фенотипический тест, который охватывает изменчивость активности фермента CYP2C19 вследствие генетических и негенетических факторов и потенциально обеспечивает большую практическую клиническую полезность, чем существующие подходы, должен стать важным шагом для оптимизации терапии с субстратами CYP2C19 или для выбора альтернативных препаратов для конкретного пациента.

Цель работы. Определить частоту встречаемости быстрого, промежуточного и медленного типов метаболизма у пациентов крымской популяции, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с помощью неинвазивной методики-13С-пантопразолового дыхательного теста.

Материалы и методы. Было обследовано 32 больных (21 жен., 11 муж.) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 42,25 года \pm 3,02). Диагноз ГЭРБ устанавливался на основании типичных рефлюксных жалоб- изжога, регургитация, жжение за грудиной, чувство «кома» за грудиной, если они беспокоили пациента более 2 раз в неделю на протяжении 4-8 недель, данных суточной рН – метрии, проведения ЭГДС с оценкой состояния слизистой оболочки пищевода для определения степени тяжести эзофагита. Всем больным перед началом кислотосупрессивной терапии проводился 13С-пантопразоловый дыхательный тест для определения типа метаболизма.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди обследуемых пациентов отсутствие дефектов слизистой пищевода наблюдалось у 26 (78%) пациентов, эзофагит степень тяжести А наблюдался у 3 (9%) пациентов, эзофагит степень тяжести В- у 4 (12%) пациентов. Эзофагит степень тяжести С и D у исследуемых пациентов не встречался. Среди жалоб наиболее частой были: изжога (92% случаев), отрыжка кислым (80% случаев), ретростернальное жжение (22% случаев), боли за грудиной (10% случаев), ком в горле (2%). После установления диагноза всем больным для индивидуализации кислотосупрессивной терапии проводился 13С-пантопразоловый дыхательный тест. По результатам 13С-пантопразолового дыхательного теста все пациенты по типу метаболизма разделились на три группы: у 12 (37,5%) пациентов был определен быстрый метаболизма (средняя DOB 4,725% \pm 0,3), 14 (43,75%) пациентов имели промежуточный тип метаболизма (средняя DOB 2,44% \pm 0,162) и 6 (18,75%) пациент имел медленный тип метаболизма (средняя DOB 0,85% \pm 0,22). Пациенты трех групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). Средний возраст в группе пациентов с быстрым метаболизмом составлял 43,75 года (\pm 4,37), средний ИМТ составил 23,3 (\pm 1,05). В группе пациентов с промежуточным типом метаболизма средний возраст был 42,5 (\pm 3,7), средний ИМТ составил 24,71 (\pm 1,19). Медленные метаболизаторы имели средний возраст 43,5 (\pm 6,37), средний ИМТ 25 (\pm 1,36). Выводы. Таким образом, опираясь на полученные предварительные результаты, можно предположить преобладание быстрого и промежуточного типов метаболизма у пациентов крымской популяции с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Дальнейший этап работы будет заключаться в подтверждении результатов 13С-пантопразолового дыхательного теста методом ПЦР.

Significance of the identification the genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in modern clinical practice

L.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotjagova

The need for identification of polymorphism is a different genetic control of the activity of certain enzymes cytochrome P450 system in different populations. This phenomenon leads to a different enzymatic activity of this system in different people: e.g. clearance of drugs metabolized via CYP2C19 varies from 5 to 20 times between different individuals and ethnic groups, primarily due to the effects of genetic polymorphism. Based on the ability to metabolize IPP all people can be classified as those with poor metabolism (PM), the intermediate metabolism (IM), with extensive metabolism (EM) and ultrarapid metabolism (UMs) of a CYP2C19. In current clinical practice, gene polymorphism of cytochrome 2C19 is very important. The value of the therapeutic effect of different PPIs that used in the schemes of eradication and as monotherapy in GERD mainly depends on the state of the gene in the patient. Thus, the knowledge of CYP2C19 activity can help optimize therapy and avoid the side effects of drugs metabolized by this enzyme. The metabolic status of CYP2C19 in vivo can be determined by genotyping or by measuring metabolic activity with test drugs (Desta et al., 2002). Nowadays, study of gene polymorphisms CYP2C19 performed using samples of genomic DNA isolated from blood of patients. But in the same time is develops and introduce into clinical practice non-invasive method of determining the CYP2C19 gene polymorphism using ¹³C-pantoprasol breath test. This non-invasive and fast procedure is proposed as a screening method that can be applied in a clinical setting to determine the function CYP2C19 and CYP2C19 substrates dosing. This fast phenotypic test that covers variability CYP2C19 enzyme activity due to genetic and non-1genetic factors and potentially provides great practical clinical utility than existing approaches, should be an important step to optimize therapy with CYP2C19 substrates or to select alternative medications for a particular patient.

Objective. Determine the frequency of extensive, intermediate and poor types of metabolism in patients of Crimean population suffering from gastroesophageal reflux disease using non-invasive techniques ¹³C-pantoprasol breath test. **Materials and Methods.** Were examined 32 patients (21 female, 11 male) with gastroesophageal reflux disease, aged 18 to 60 years (mean age 42,25 years ± 3,02). The diagnosis of GERD was established according to typical reflux complaints: heartburn, regurgitation, burning behind the breastbone if they bother the patient more than 2 times per week for 4-8 weeks, data of daily pH – monitoring, upper endoscopy for determine the severity of esophagitis. To all patients before prescribing PPIs therapy was conducted ¹³C-pantoprasol breath test to determine the type of metabolism. **Results and discussion.** Absence of defects in the esophageal mucosa was observed in 26 (78%) of cases. The severity of esophagitis A was observed in 3 (9%) of patients, severity of esophagitis B in 4 (12%) of patients. Among the most frequent complaints were heartburn (92% of cases), regurgitation (80% of cases), retrosternal burning (22% of cases), chest pain (10% of cases), and lump in the throat (2%). After diagnosis of GORD all patients was conducted ¹³C-pantoprasol breath test. According to the results of ¹³C-pantoprasol breath test all patients by type of metabolism divided into three groups: 12 (37,5%) of the patients was determined extensive metabolism (EM) (DOB 4,725‰ ± 0,3), 14 (43,75%) of patients had an intermediate metabolism (IM) (DOB 2,44‰ ± 0,162) and 6 (18,75%) patient had a poor metabolism (PM) (DOB 0,85‰ ± 0,22). Three groups of patients were matched for age, sex, body mass index (BMI). The mean age in the group of patients with a EM was 43.75 years (± 4,37), mean BMI was 23,3 (± 1,05). In the group of patients with IM mean age was 42,5 (± 3,7), the mean BMI was 24,71 (± 1,19). PM had a mean age of 43,5 (± 6,37), BMI of 25 (± 1,36). **Conclusions.** Thus, based on the preliminary obtained results, it can be assumed predominance of extensive and intermediate types of metabolism in Crimean population patient's with gastroesophageal reflux disease. The next stage of work will be to confirm the results of ¹³C-pantoprasol breath by PCR.