А.А. Дубровский, Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова, М.С. Чернова

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ЦИТОХРОМА Р 450 У ЖИТЕЛЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. клинической фармакологии

Резюме. Проведен анализ частоты полиморфизма ферментов семейства цитохрома Р 450 (CYP) у жителей Воронежской области. В результате исследований, выполненных в 2021 году у жителей Воронежской области при генетическом тестировании изоферментов CYP 2C19 установлена частота встречаемости «медленных» метаболизаторов (15,8% пациентов), «быстрых» метаболизаторов (2,8% пациентов). Для оценки связи фенотипа и генотипа пациентов проведена агрегатограмма по Борну, отражающая функциональную активность тромбоцитов. Отмечено сохранение агрегационной способности (агрегация ≥ 40%) тромбоцитов у пациентов, имевших снижение скорости метаболизма CYP 2C19.

Ключевые слова: персонализированная терапия, полиморфизм ферментов цитохрома Р 450, генотип CYP 2C19, агрегатограмма.

Актуальность. Индивидуальная чувствительность к лекарственным средствам (ЛС), влияющая на эффективность и безопасность фармакотерапии, остается серьезной проблемой на современном этапе развития медицины [2, 3, 4, 5]. Основными изоферментами цитохрома Р450, участвующими в биотрансформации ЛС, являются CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Одной из основных причин межличностных различий служит генетически детерминированное изменение активности ферментов системы биотрансформации ЛС – изоферментов цитохрома Р450 (CYP) [6].

Изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих CYP, приводит к образованию вариантов изоферментов со сниженной функциональной активностью («медленные метаболизаторы» или, наоборот, варианты изоферментов с высокой активностью («быстрые метаболизаторы»). В результате генетический полиморфизм изоферментов CYP может повлиять на плазменные концентрации ЛС и тем самым стать причиной измененного фармакологического ответа [6]. В случае назначения препаратов, которые являются пролекарствами (клопидогрел, эналаприл, спиронолактон, лазартан и др.) результатом станет недостаточный эффект фармакотерапии из-за малого количества активного метаболита [7].

Важное значение имеет изучение этнических особенностей функционирования ферментов метаболизма, влияющих на терапевтическую концентрацию препаратов и определяющих биотрансформацию лекарственных средств [1]. Первым этапом оценки этнических особенностей метаболизма препаратов у русского населения стало изучение изоферментов системы цитохрома Р450 у жителей Воронежской области, которое было проведено в 2002 году при участии института клинической фармакологии клиники Шарите (Германия). В организации этого исследования принимали участие профессор Ивар Роотс, профессор Ю.Н. Чернов и ассистент Е.А. Гайкович.

При активной поддержке сотрудников кафедры клинической фармакологии Воронежского государственного медицинского университета им.Н.Н.Бурденко в 2002

году был организован забор биопроб крови 290 жителей города Воронеж и направлен для тестирования в институт клинической фармакологии клиники Шарите. Это позволило впервые получить данные о ферментах биотрансформации лекарственных средств у жителей России. Результаты исследования были опубликованы в зарубежной печати [8].

Второй этап исследования у жителей Воронежской области был выполнен в 2021 году с использованием ПЦР-диагностики и отечественных наборов реактивов для генетического тестирования. Отличием нового исследования было изучение полиморфизма CYP2C19 у 69 пациентов с учетом функционального состояния тромбоцитов для определения индивидуального ответа на прием препарата «клопидогрел»

Цель работы – оценка индивидуального ответа на фармакотерапию препаратом клопидогрел с учетом особенности генетического полиморфизма фермента цитохрома P450 CYP 2C19.

Материал и методы исследования. Выполнено исследование генетического материала 69 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ЧУЗ “КБ “РЖД-Медицина” г. Воронеж”.

Геномную ДНК пациентов выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом, а определение аллельных вариантов генов CYP2C19 проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью наборов реактивов «ДНК-технология».

Среди образцов биоматериала определяли нормальные гомозиготы, гетерозиготы и мутантные гомозиготы для генов, кодирующих белки ферментов, участвующих в метаболизме препарата «клопидогрел».

Для измерения и регистрации активности тромбоцитарного гемостаза применялся лазерный анализатор агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 «Биола» (Россия), в качестве индукторов агрегации использовали АДФ в концентрации от 0,1 до 10 мкМ.

Полученные результаты и их обсуждение. По результатам генетического тестирования в исследовании было определено, что аллель CYP2C19*3 - у всех исследуемых была нормальная гомозигота, что не влияло на метаболизм клопидогрела.

Для аллели CYP2C9*2 - нормальная гомозигота отмечена у преобладающего большинства исследуемых; только у 10 пациента встречалась гетерозигота и у 1 пациента отмечена мутационная гомозигота, что указывает на низкую активность фермента у 16 % пациентов. Отмечено сохранение агрегационной способности (агрегация ≥ 40%) тромбоцитов у пациентов, имевших снижение скорости метаболизма CYP 2C19 (CYP2C9*2).

Среди обследованных лиц генотип CYP2C19*17 установлен в 2 случаях (2,8%). При определении агрегации у пациентов у них имелось значительное снижение функциональной активности тромбоцитов (угнетение агрегации ≤ 10%).

Носительство медленных аллелей гена данного фермента – CYP2C19*2 и CYP2C19*3 – может стать причиной недостаточного эффекта проводимой фармакотерапии и повышенного риска тромботических осложнений.

В частности, полиморфизм C4195T, который является маркером генотипа CYP2C19*17, относящегося к «ультрабыстрым метаболизерам CYP2C19, ассоциирован с повышением эффекта от приема клопидогрела и риском кровотечений.

Полиморфизм Ile359Leu связан с эффективностью работы CYP2C9. При этом нормальная гомозигота определяет «стандартную» функцию фермента, гетерозигота - сниженную, а абнормальная гомозигота - существенно сниженную, что может влиять на уменьшение эффекта клопидогрела

Полиморфизм Trp212Ter определяет наличие генотипа CYP2C19*3, относящегося к «медленным метаболизерам», ассоциируясь со снижением эффекта от приема клопидогрела.

Вариабельность фармакологического ответа на клопидогрел обусловлена генетическим полиморфизмом изоферментов CYP2C19 цитохрома P450, участвующего в биотрансформации препарата.

Выводы. Среди обследованных лиц генетический полиморфизм CYP2C19*2, способный снизить эффективность лечения препаратом клопидогрел из-за недостатка образования активных метаболитов, обнаружен у 16 % пациентов,

Генотип CYP2C19*17, связанный с ускоренным метаболизмом и избыточным образованием активных метаболитов препарата клопидогрел установлен в 2,8% случаях (2,8%), что повышает риск кровотечений.

В связи с высоким числом пациентов, постоянно принимающих антиагрегантную терапию на территории РФ и Воронежской области, важно прогнозировать индивидуальную чувствительность к лекарственным средствам.

Определение полиморфизма гена CYP2C19 может стать одним из важных способов повышения эффективности фармакотерапии и профилактики

Литература.

1. Батурин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена CYP 2C9 в этнических группах населения Ставропольского края // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – № 1 (9). – С. 45-48

2. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.А., Рожков А.В., Кондрашов А.В. Влияние полиморфизмов CYP 2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов-славян с язвенной болезнью: мета-анализ /Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 135 (11). – С. 11-16

3. Королева Е.В., Хохлов А.Л., Сироткина А.М., Козлова О.Г. Генетические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т.14, № 3. – С. 456-459

4. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г., Антонюк Е.В. и др. Клиническая психофармакогенетика – Спб.: ДЕАН, 2019. – 405 с.

5. Дорофеева М.Н., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Лапидус Н.И. Влияние генетичесских особенностей пациентов на антигипертензивную эффективность амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией, принимающих омепразол // Фармакогенетика и Фармакогеномика –

2017. – № 2. – С. 14-15

6. Персонализированная медицина: Клинико-фармакологические аспекты /Под ред. Кукеса В.Г. – М.: Издательство АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2014. – 260 с.

7. Прикладная фармакогенетика: монография / под. ред. Д.А. Сычева . - М. - Тверь, ООО Издательство «Триада, 2021 . – 496 с.

8. Gaikovitch E.A. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2003. – №4 (59) – 303-312

Abstract.

A.A. Dubrovsky, G.A. Batishcheva, N.Yu. Goncharova, M.S. Chernova

ETHNIC FEATURES OF CYTOCHROME P 450 POLYMORPHISM IN RESIDENTS OF THE VORONEZH REGION

Voronezh State Medical University, Dep. of Clinical Pharmacology

The paper analyzes the frequency of polymorphism of enzymes of the cytochrome P 450 (CYP) family in regional conditions in residents of the Voronezh region. As a result of studies performed in 2021 in 69 residents of the Voronezh region during genetic testing of CYP 2C19 isoenzymes, the frequency of occurrence of "slow" metabolizers (15.8% of patients), "fast" metabolizers (2.8% of patients) was established. To assess the relationship between the phenotype and genotype of patients, a Born aggregogram was performed, which reflects the functional activity of platelets. The aggregation ability (aggregation ≥ 40%) of platelets was observed in patients who had a decrease in the metabolic rate of CYP 2C19.

Keywords: personalized therapy, polymorphism of cytochrome P 450 enzymes, CYP 2C19 genotype, aggregogram.

References.

1. Baturin V.A., Tsarukyan A.A., Kolodiychuk E.V. Study of CYP gene polymorphism 2S9 in ethnic groups of the population of the Stavropol Territory//Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2014. – № 1 (9). - S. 45-48

2. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZHA, Rozhkov AV, Kondrashov A.V. Effect of CYP 2S19 polymorphisms on the efficacy of PPI-based triple eradication therapy in Slavic patients with peptic ulcer disease: meta-analysis/Experimental and clinical gastroenterology. – 2016. – № 135 (11). - S. 11-16

3. Koroleva E.V., Khokhlov AL, Sirotkina AM, Kozlova O.G. Genetic aspects of the development of myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus//Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2019. - T.14, No. 3. - S. 456-459

4. Nasyrova R.F., Neznanov N.G., Antonyuk E.V., etc. Clinical psychopharmacogenetics - Spb.: DEAN, 2019. - 405 s.

5. Dorofeeva M.N., Shikh E.V., Sizova J.M., Lapidus N.I. Effect of genetic characteristics of patients on the antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with arterial hypertension taking omeprazole//Pharmacogenetics and Pharmacogenomics - 2017. – № 2. - S. 14-15

6. Personalized Medicine: Clinical and Pharmacological Aspects/Ed. Kukesa V.G. - M.: ANO Publishing House "International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, 2014. - 260 s.

7. Applied pharmacogenetics: monograph/under. ed. D.A. Sycheva. - M. - Tver, LLC Publishing House "Triad, 2021. - 496 s.

8. Gaikovitch E.A. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2003. – №4 (59) – 303-312.

Сведения об авторах: Дубровский Алексей Александрович – врач, клинический фармаколог ВО ГКБ № 2 им. К.В. Федяевского, klin.pharm.vgkb2@gmail.com; Батищева Галина Александровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, bat13@mail.ru; Гончарова Наталия Юрьевна – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ _sumerki_@mail.ru; Чернова Мария Сергеевна – студентка ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ