«МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ НПВС -ГАСТРОПАТИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ»

Шодикулова Гуландом Зикрияевна
Самаркандский государственный медицинский институт. Республика Узбекистан
Хамидова Гулноз Сайфиддиновна
Рузметова Инобат Янгибаевна
Ургенческий филиал Ташкентской медицинской академии. Республика Узбекистан, г. Ургенч, ул. Аль-Хорезми №28.

Аннотация: В данной статье представлены клинико-лабораторные данные по оценку особенностей распределения полиморфных локусов гена CYP2C19*17 (806C>T) у больных РА с и без НПВС ассоциированных гастропатий, а также определение вклада его в механизмы повышенного риска развития данной патологии.

Ключевые слова: болевой синдром, гастропротекторы, желудочно-кишечный тракт, язвенные поражения слизистой оболочки желудка, сустав, исследование биоптатов слизистой оболочки желудка.

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF EARLY PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF NSAID-GASTROPATHY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Shodikulova Gulandom Zikrievna
Samarkand State Medical institute. Republic of Uzbekistan, Samarkand, Amir-Temur street.№18
Hamidova Gulnoz Sayfiddinovna
Rusmetova Inobat Yangibaevna
Tashkent Medical Academy of Urgench branch. Republic of Uzbekistan, Urgench, Al-Khorezmi street. №28

Annotation: This article presents clinical and laboratory data on the assessment of the distribution of polymorphic loci of the CYP2C19 * 17 gene (806C>T) in patients with RA with and without NSAID-associated gastropathy, as well as determining its contribution to the mechanisms of increased risk of developing this pathology.

Key words: pain syndrome, gastroprotectors, gastrointestinal tract, ulcerative lesions of the gastric mucosa, joint, examination of biopsies of the gastric mucosa.

ЯКНВ-ГАСТРОПАТИЯЛИ РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТДА ЭРТА ТАШХИСЛАШДА МОЛЕКУЛЯР -ГЕНЕТИК ТАХЛИЛЛАР

Шодикулова Гуландом Зикрияевна
Самарканд Давлат Медицина институти. Ўзбекистон Республикаси. Амир Темур кўчаси № 18
Хамидова Гулноз Сайфиддиновна
Рузметова Инобат Янгибаевна
Ташкент Медицина Академияси Урганч филиали. Ўзбекистон Республикаси Урганч ш. Ал-Хоразмий № 28 кўчаси

Аннотация: Ушбу маколамизда ЯКНВ-гастропатиялар билан кечувчи рематоидли артрит касаллигида CYP2C19 * 17 geni (806C>T) полиморф локусининг таркалишини бахолашга оид клиник ва лаборатор маълумотлар, шунингдек, шунингдек бу патологияни купайиши механизмларида хиссасини аниклашга хос маълумотлар келтирилган.Ушбу патологияни ривожланиши хавфлидир.

Калит сўзлар: оғриқ синдроми**,** гастропротекторлар, меъда ичак йўли меъда шиллиқ қавати ярали жарохатланиши, бўғим, шиллиқ қават биоптатларини текшириш.

Актуальность Во всем мире среди всех заболеваний желудочно-кишечного тракта одну из самых важных проблем как современной гастроэнтерологии и ревматологии, так и медицины в целом, представляют патологии, возникающие в результате побочного действия применяемых лекарственных средств, а именно НПВП ассоциированные гастропатии [1,6]. НПВП ассоциированные гастропатии среди больных с ревматоидным артритом (РА) являются весьма распространенными патологиями среди взрослого населения, характеризуясь различной степенью выраженности нарушений [4], дополнительно усугубляя общее состояние больных снижая их качество жизни [2,3]. Современными исследованиями показано, что в вероятности развития НПВП ассоциированных гастропатий при РА особый вклад имеют полиморфные варианты ряда генов участвующие в инициации и формировании этих патологий [6, 7, 8, 10]. Одними из важных метаболических ферментов, принимающих участие в системе детоксикации ксенобиотиков являются ряд полиморфных генов CYP [2]. CYP могут метаболизировать эндогенные или экзогенные субстраты, генерировать электрофильные метаболиты, которые могут быть еще более токсичными, чем исходный субстрат, что и доказывает их участие в механизмах инициации разнообразных заболеваний ЖКТ, в том числе и гастропатий [1,3].

Исследователями зарубежных стран пристальное внимание уделяют генам, регулирующим синтез ферментов, принимающих участие в процессах метаболизма ксенобиотиков приводя к повышенному риску развития заболеваний слизистой желудка [2,10,11]. Между тем, результаты существующих на сегодня исследований по изучению значимости генов ксенобиотиков в механизмах инициации НПВП ассоциированных гастропатий при РА имеют неоднозначный характер. В этой связи, с учетом неоднозначных выводов, с целью лучшего понимания молекулярно-генетических механизмов развития НПВП ассоциированных гастропатий при РА проведение исследований по оценке особенностей распределения генетического полиморфизма CYP2C19*17 (806C>T) у больных РА с и без НПВП ассоциированных гастропатий, а также определению его вклада в механизмы повышенного риска развития гастропатий является важным и необходимым.

Цель исследования: На основе изучения особенностей распределения полиморфных локусов гена CYP2C19*17 (806C>T) у больных РА с и без НПВП ассоциированных гастропатий и здоровых лиц, определить их вклад в вероятный повышенный риск развития НПВП ассоциированных гастропатий.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняло участие 149 взрослых индивидуума (медиана возраста 46,5±2,8 лет), среди которых 76 составили больные РА (1-я объединенная группа больных) и 73 – здоровые лица, без патологии ЖКТ (2-я контрольная группа сравнения).

1-я объединенная группа больных РА разделена на две подгруппы 1a (n=39), которую составили пациенты РА без НПВП ассоциированных гастропатий и 1b (n=37), составившую пациенты РА с НПВП ассоциированными гастропатиями.

Все больные, включенные в исследование, находились на наблюдении и стационарном лечении в Хорезмском областном многопрофильном медицинском центре (г. Ургенч) в период с 2018 по 2022 гг.

Таблица 1

Характеристика обследованных

Общее количество обследованных	1-я объединенная группа больных	1a – группа больных РА без НПВП ассоциированных гастропатий	1 b – группа больных РА с НПВП ассоциированных гастропатий	2-я контрольная группа
n=149	n=76	n=39	n=37	n=73

Генетические исследования проводились в лаборатории молекулярной генетики, цитогенетики и FISH на базе республиканского специализированного

научно-практического медицинского центра Гематологии (РСНПМЦГ, Республика Узбекистан, Ташкент).

В данном исследовании у всех обследованных лиц проведены молекулярно-генетические исследование с изучением особенностей полиморфного гена CYP2C19*17 (806C>T), детекция которого проводилась методом SNP-ПЦР в режиме Real Time на программируемом термоциклере «Rotor Gene Q, (Quagen, Германия), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. ДНК выделяли в соответствии с общепринятой методикой из лейкоцитов крови.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 9.2».

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма гена CYP2C19*17 (806C>T) между исследованными выборками проведён с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Различия оценивались статистически достоверными при $P \leq 0.05$.

В наших исследованиях распределение частот вариантов генотипов изученного полиморфного гена CYP2C19*17 (806C>T) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) (P>0.05).Среди 152 обследованных (медиана возраста 46,5±2,8 лет) 76 составили больные РА (1-я объединенная группа больных) и 73 – здоровые лица, без патологии ЖКТ (2-я контрольная группа сравнения). 1-я группа больных РА разделена на две подгруппы 1a (n=39) – пациенты РА без НПВП ассоциированных гастропатий и 1b (n=37) – пациенты РА с НПВП ассоциированными гастропатиями.

Среди обследованных лица женского пола, составили 59,2%, мужского пола – 40,8%. Учитывая результаты вышеприведенных исследований нам представилось важным и интересным оценить характер распределения аллельных и генотипических вариантов по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) среди объединенной группы больных с РА, включавшей пациентов с наличием и отсутствием НПВС ассоциированных гастропатий. Так, исследования среди этой группы больных (n=76) позволили обнаружить доли основного (C) и минорного (T) аллелей в 87.5% (n=133) и 12.5% (n=19) случаях соответственно. В то же время среди сравниваемого здорового контроля (n=73) их доли выявлены несколько отличались (для аллеля C – 92.5% (n=135) и для аллеля T – 7.5% (n=11). По этим значениям видно, что по сравнению со здоровыми в группе больных заметно увеличение доли минорного аллеля T (12.5% против 7.5%). (Табл. 1).

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) в группах пациентов и здоровых

№	Обследованные группы	Доля аллелей				Доля генотипов					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Объединенная группа больных РА, n=76	133	87.5	19	12.5	60	78.9	13	17.1	3	4.0
1a	Группа больных РА без НПВС гастропатий, n=39	72	92.3	6	7.7	34	87.2	4	10.3	1	2.5
1b	Группа больных РА с НПВС гастропатиями, n=37	61	82.4	13	17.6	26	70.3	9	24.3	2	5.4
2	Контрольная группа, n=73	135	92.5	11	7.5	63	86.3	9	12.3	1	1.4

Во всех исследованных по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) обнаружено носительство всех трех возможных вариантов генотипов. Оценивая характер их распределения в объединенной группе пациентов случаи регистрации основного генотипа C/C составили 78.9% (n=60), тогда как гетерозиготный (C/T) и минорный гомозиготный (T/T) генотипы были зарегистрированы в 17.1% (n=13) и 4.0% (n=3) случаях. В то же время, подобно динамике с аллельными вариантами по полиморфизму Ile462Val в гене CYP1A1 среди сравниваемого здорового контроля случаи регистрации оказались более частыми для основного генотипа C/C (86.3%, n=63) и несколько меньшими для гетерозиготного C/T (12.3, n=9) и минорного гомозиготного T/T (1.4%, n=1) вариантов (Таблица 1).

Таким образом, исследования по определению характера распределения аллельных и генотипических вариантов по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) в объединенной группе больных по сравнению со здоровым контролем позволило определить наличие меньших частот основного аллеля (C – 87.5% против 92.5%) и генотипа (C/C – 78.9% против 86.3%) при преобладании частот минорным аллелем (T - 12.5% против 7.5%) и генотипами (C/T – 17.1% против 12.3% и T/T – 4.0% против 1.4%). Большая встречаемость функционально неблагоприятных вариантов аллелей и генотипов возможно связана с повышением их активности в отношении формирования НПВС ассоциированных гастропатий среди больных РА. Для уточнения этих предположений далее проведены аналогичные исследования в группах больных РА с наличием и без гастропатий ассоциированных НПВС.

Полученные результаты среди больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий (n=39) показали наличие 92.3% (n=72) случаев носительства основным С аллелем и 7.7% (n=6) случаев для Т аллеля, которые имели почти одинаковый процент с аналогичными в группе сравниваемого контроля.

Между тем, в группе больных РА с наличием НПВС ассоциированных гастропатий обнаружена весьма отличающаяся картина, которая характеризовалась как в сравнении со здоровым контролем, так и с предыдущей группой больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий снижением частоты основного С аллеля до 82.4% (n=61) и наоборот увеличением частоты минорного Т аллеля до 17.6% (n=13) (Таблица 1).

Параллельно с этими особенностями частоты генотипических вариантов С/С, С/Т и Т/Т для больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий составили 87.2% (n=34), 10.3% (n=4) и 2.5% (n=1) соответственно, тогда как в группе больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями соответствующие варианты генотипов определялись в 70.3% (n=26), 24.3% (n=9) и 5.4% (n=2) случаях.

Таким образом, из приведенных данных мы видим довольно заметное повышение долей носительства минорного Т аллеля (17.6%), гетерозиготного С/Т (24.3%) и минорного гомозиготного Т/Т (5.4%) вариантов генотипа среди больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями по сравнению с контрольным их уровнем (для Т – 7.5%, для С/Т – 12.3% и Т/Т – 1.4%) и частотой среди больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий (для Т – 7.7%, для С/Т – 10.3% и Т/Т – 2.5%), Следовательно, среди больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями повышение частот функционально неблагоприятных аллеля и генотипов по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) возможно увеличивает риск развития патологического процесса в слизистой желудка на фоне применения НПВС.

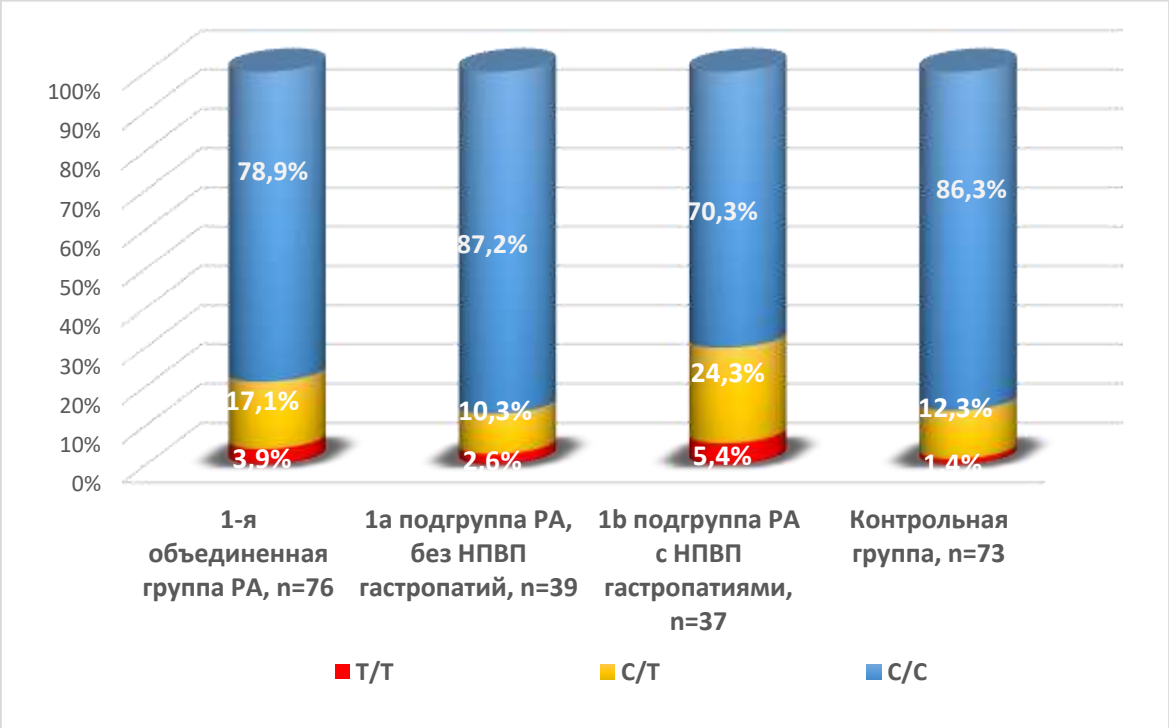
Чтобы определить степень достоверности обнаруженных различий среди групп больных и здорового контроля и для выявления ассоциативных связей между носительством функционально неблагоприятных аллеля и генотипов по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) и повышением риска развития гастропатий ассоциированных НПВС нами проведен сравнительный статистический анализ с определением шанса развития (OR), доверительного интервала (95%CI), критерия соответствия (χ^2), значения достоверности (P).

Анализируя различия в носительстве аллелей и генотипов по исследованному полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) в объединенной группой больных по сравнению со здоровыми, было выявлено наличие увеличения частоты минорного неблагоприятного аллеля Т среди больных в 1.8 раз (12.5% против 7.5%; χ^2=2.0; P=0.2; OR=1.8; 95%CI: 0.81-3.8) не достигая статистически значимого характера. Помимо этого, различия в частотах всех трех генотипов также не отличались своей статистической достоверностью. Так, по сравнению с контролем доля основного генотипа С/С среди больных оказалась незначимо ниже менее чем в один раз (78.9% против 86.3%; χ^2=1.40;

P=0.2; OR=0.6; 95%CI: 0.25-1.41), тогда как несмотря на то, что частоты гетерозиготного C/T (17.1% против 12.3%; χ^2<3.84; P=0.5; OR=1.5; 95%CI: 0.59-3.66) и минорного гомозиготного T/T (3.9% против 1.4%; χ^2<3.84; P=0.4; OR=3.0; 95%CI: 0.3-26.31) генотипов оказались выше в 1.5 и 3.0 раза среди больных, все же различия не достигали статистически значимого уровня (Рисунок 1).

Далее нами проведен сравнительный анализ различий между частотами аллельных и генотипических вариантов по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) в группе больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий по отношению к таковым в группе здоровых. В ходе анализа среди больных РА без НПВС гастропатий обнаружено статистически незначимое повышение частоты минорного T аллеля в 1 раз (7.7% против 7.5%; χ^2<3.84; P=0.97; OR=1.0; 95%CI: 0.36-2.88). Одновременно с этим, со стороны частот генотипов среди обследованной группы по сравнению с контролем обнаружено повышение генотипа C/C в 1.1 раза (87.2% против 86.3%; χ^2<3.84; P=0.9; OR=1.17; 95%CI: 0.34-3.41), снижение доли генотипа C/T менее чем в один раз (10.3% против 12.3%; χ^2=0.1; P=0.8; OR=0.8; 95%CI: 0.23-2.83) и увеличение доли минорного гомозиготного генотипа T/T в 1.9 раз (2.6% против 1.4%; χ^2=0.2; P=0.7; OR=1.9; 95%CI: 0.12-29.8). Между тем, установленные различия не имели статистически достоверной значимости (Рисунок 1).

Подобный анализ в группе больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями по сравнению со здоровыми показал наличие статистически достоверного увеличения частоты минорного T аллеля в 2.6 раза (17.6% против 7.5%; χ^2=5.1; P=0.025; OR=2.6; 95%CI: 1.13 - 6.03).



Группы	ГЕНОТИПЫ
1-я группа	C/T: χ^2=0.7; p=0.5; OR=1.5; 95%CI: 0.59-3.66; T/T: χ^2=0.4; p=0.4; OR=3.0; 95%CI: 0.3-26.31
1a подгруппа	C/T: χ^2=0.1; p=0.8; OR=0.8; 95%CI: 0.23-2.83; T/T: χ^2=0.2; p=0.7; OR=1.9; 95%CI: 0.12-29.79
1b подгруппа	C/T: χ^2=2.6; p=0.2; OR=2.3; 95%CI: 0.83-6.27; T/T: χ^2=1.5; p=0.3; OR=4.1; 95%CI: 0.43-39.35

Рисунок 1. Оценка различий в распределении частот генотипов по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) в группе больных и здоровых.

Заключение Таким образом, проведенное исследование позволило установить статистически достоверное повышение доли носительства частоты минорного Т аллеля среди больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями по сравнению со здоровой группой, что доказывает наличие участия Т аллеля по полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) в механизмах формирования НПВС ассоциированной гастропатии повышая риск их развития у больных РА в 2.6 раза (χ^2=5.1; P=0.025).

Определив значимость различий в частотах распределения аллелей и генотипов полиморфизму rs12248560 в гене CYP2C19*17 (806C>T) в исследованных группах больных по сравнению со здоровыми, далее проведен аналогичный анализ между группами больных РА без и с НПВС ассоциированными гастропатиями.

В группе больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий по сравнению с группой больных РА с НПВС со стороны частот основных аллеля С и генотипа С/С прослеживалась выраженная тенденция к их увеличению в 2.6 (24.3% против 27.3%; χ2=0.2; P=0.7; OR=0.9; 95%CI: 0.4-1.85) и 2.9 () раза соответственно.

В то же время различия в частотах Т аллеля (7.7% против 3.4%; χ2=3.4; P=0.1; OR=0.4; 95%CI: 0.14-1.06) и генотипов С/Т (10.3% против 24.3%; χ2=2.7; P=0.2; OR=0.4; 95%CI: 0.1-1.23) и Т/Т (2.6% против 5.4%; χ2=0.4; P=0.6; OR=0.5; 95%CI: 0.04-5.03) не достигали единицы (Таблица 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ1. В итоге необходимо подчеркнуть, что, анализируя результаты, по изучению особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена CYP1A1 (Ile462Val) среди исследованных больных РА с НПВП ассоциированными гастропатиями, обнаружено, относительно высокая частота функционально неблагоприятных минорных Т аллеля и Т/Т генотипа, превышающие значения аналогичных в группе здоровых лиц. Полученные

данные могут свидетельствует о вероятном полиморфизма CYP1A1 (Ile462Val) в механизмах инициации гастропатий.

Список литературы:

1. Abdallah Y. E. H. et al. Drug-disease interaction: Clinical consequences of inflammation on drugs action and disposition //Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. – 2023. – С. 4.
2. Abdullaev R. B., Makhmudova L. I. Micro elemental imbalance in irritable bowel syndrome and its correction //ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. – 2021. – Т. 11. – №. 5. – С. 655-662.
3. Abdullaev R.B. Features of Chemical Elements in Various Forms of Irritable Bowel Syndrome. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 154-159.
4. Alshabeeb M. A., Alyabsi M., Paras B. Prevalence of exposure to pharmacogenetic drugs by the Saudis treated at the health care centers of the Ministry of National Guard //Saudi Pharmaceutical Journal. – 2022. – Т. 30. – №. 8. – С. 1181-1192.
5. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective //Biochemical pharmacology. – 2020. – Т. 180. – С. 114147.
6. Bruno A., Tacconelli S., Patrignani P. Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives //Basic & clinical pharmacology & toxicology. – 2014. – Т. 114. – №. 1. – С. 56-63.
7. Budd W. T. et al. Next generation sequencing reveals disparate population frequencies among cytochrome P450 genes: clinical pharmacogenomics of the CYP2 family //International Journal of Computational Biology and Drug Design. – 2016. – Т. 9. – №. 1-2. – С. 54-86.
8. Forgerini M. et al. Genetic polymorphisms associated with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review //The Pharmacogenomics Journal. – 2021. – Т. 21. – №. 1. – С. 20-36.
9. Kulla N., Tornio A., Cajanus K. Initiation of New Medication with an Actionable Pharmacogenetics-Based Prescribing Guideline in Discharged Hospital Patients in Finland //Drug Discovery and Development. – 2021.
10. Mallah N. et al. Synergism interaction between genetic polymorphisms in drug metabolizing enzymes and NSAIDs on upper gastrointestinal haemorrhage: a multicenter case-control study //Annals of medicine. – 2022. – Т. 54. – №. 1. – С. 379-392.
11. Якубова А.Б., Султанов А.И.Абдуллаев Р.Б., Абдуллаев И.Р. Жанубий Орол бўйи эколо-гияси ва ахоли саломатлиги муаммолари мақола

Хоразм вохаси ва унинг экологик холати. Респуб. илм. амал. конф. Хива. 2004. 95-97 бетлар.