



УДК: 616–053.2:616.3–085.243.4:577.151.63:616.896(045)  
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-238-6-46-51>

## Прецизионная гастроэнтерология в педиатрии: CYP2C19 и индивидуальный метаболизм ингибиторов протонной помпы у детей с расстройством аутистического спектра

Гуменюк О.И.<sup>1</sup>, Лобанов М.Е.<sup>1</sup>, Черненко Ю.В.<sup>1</sup>, Грознова О.С.<sup>2,3</sup>, Ворожцова А.В.<sup>4</sup>, Балашова С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, (ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1а, Москва, 117997, Россия)

<sup>3</sup> ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Талдомская, дом 2, г. Москва, 125412, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет Медицины» Минздрава России, (ул. Делегатская, 20/1, г. Москва, 127473, Россия)

**Для цитирования:** Гуменюк О.И., Лобанов М.Е., Черненко Ю.В., Грознова О.С., Ворожцова А.В., Балашова С.В. Прецизионная гастроэнтерология в педиатрии: CYP2C19 и индивидуальный метаболизм ингибиторов протонной помпы у детей с расстройством аутистического спектра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(6): 46–51 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-46-51

✉ Для переписки:

Гуменюк

Ольга Игоревна

saroshum@mail.ru

Гуменюк Ольга Игоревна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии

Лобанов Михаил Евгеньевич, врач-педиатр, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии

Черненко Юрий Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии

Грознова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии

Ворожцова Анастасия Валерьевна, студентка

Балашова Софья Вячеславовна, студентка

### Резюме

**Целью** исследования было определить фармакогенетические особенности метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) у детей с расстройством аутистического спектра (РАС) на основе анализа данных полногеномного секвенирования и фармакогенетического тестирования.

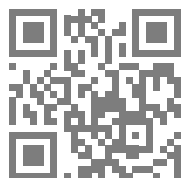
В ретроспективном кросс-секционном анализе принял участие 31 ребёнок с РАС в возрасте от 3 до 18 лет, у которых изучали генотип CYP2C19, оценивая распределение аллелей и метаболических фенотипов с использованием международных баз данных CPIC и PharmGKB. Результаты показали высокую частоту аллеля CYP2C19\*17, связанного с быстрым метаболизмом ИПП, у 32% участников, особенно в подгруппе с генетическими синдромами (42%), тогда как аллель CYP2C19\*2, ассоциируемый с медленным метаболизмом, не был выявлен. Гендерное распределение аллеля CYP2C19\*17 оказалось равномерным. Эти данные указывают на значительную генетическую гетерогенность метаболизма ИПП у детей с РАС и влияют на клиническую эффективность терапии.

**Полученные результаты** подчеркивают необходимость фармакогенетического тестирования для персонализации дозировок ИПП и повышения эффективности лечения гастроинтестинальных нарушений у данной категории пациентов. Отсутствие аллеля CYP2C19\*2 требует дальнейшего изучения. Интеграция генетических данных в клинические протоколы способствует развитию персонализированной медицины и улучшению качества жизни детей с РАС.

**Ключевые слова:** прецизионная медицина, фармакогенетика, РАС, CYP2C19, ингибиторы протонной помпы

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: BZFAQDA





# Precision gastroenterology in pediatrics: CYP2C19 and individual metabolism of proton pump inhibitors in children with autism spectrum disorder

O.I. Gumenyuk<sup>1</sup>, M.E. Lobanov<sup>1</sup>, Yu.V. Chernenkov<sup>1</sup>, O.S. Groznova<sup>2,3</sup>, A.V. Vorozhtsova<sup>4</sup>, S.V. Balashova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), (112, Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia)

<sup>3</sup> Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia)

<sup>4</sup> Russian University of Medicine, (20/1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia)

**For citation:** Gumenyuk O.I., Lobanov M.E., Chernenkov Yu.V., Groznova O.S., Vorozhtsova A.V., Balashova S.V. Precision gastroenterology in pediatrics: CYP2C19 and individual metabolism of proton pump inhibitors in children with autism spectrum disorder. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(6): 46–51. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-46-51

✉ **Corresponding author:**

**Olga I. Gumeniuk**  
saroshum@mail.ru

**Olga I. Gumeniuk**, C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology; ORCID: 0000–0001–5736–9624

**Mikhail E. Lobanov**, a pediatrician, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology; ORCID: 0000–0002–1388–1842

**Yuri V. Chernenkov**, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology; ORCID: 0000–0002–6896–7563

**Olga S. Groznova**, D. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Department of Pediatric Cardiology; ORCID: 0000–0002–7511–3240

**Anastasia V. Vorozhtsova**, student; ORCID: 0009–0002–8364–2879

**Sofia V. Balashova**, student; ORCID: 0009–0009–3606–6603

## Summary

The aim of this study was to investigate the pharmacogenetic characteristics of proton pump inhibitors (PPIs) metabolism in children with autism spectrum disorder (ASD) based on whole-genome sequencing data and pharmacogenetic testing. A retrospective cross-sectional analysis was conducted involving 31 children with ASD aged 3 to 18 years. CYP2C19 genotyping was performed, assessing allele distribution and metabolic phenotypes using international databases such as CPIC and PharmGKB. The results revealed a high frequency of the CYP2C19\*17 allele, associated with rapid PPI metabolism, in 32% of participants, notably higher (42%) in the subgroup with genetic syndromes. The CYP2C19\*2 allele, linked to slow metabolism, was not detected. The CYP2C19\*17 allele showed an even gender distribution. These findings indicate significant genetic heterogeneity in PPI metabolism among children with ASD, impacting the clinical efficacy of therapy. The data emphasize the necessity of pharmacogenetic testing to personalize PPI dosing and improve treatment outcomes for gastrointestinal disorders in this patient population. The absence of the CYP2C19\*2 allele warrants further investigation. Integrating genetic information into clinical protocols supports the advancement of precision medicine and enhances the quality of life for children with ASD.

**Keywords:** precision medicine, pharmacogenetics, ASD, CYP2C19, proton pump inhibitors

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

В последние десятилетия медицина претерпевает значительные изменения, связанные с переходом от универсальных методов к персонализированным стратегиям. Одним из наиболее перспективных направлений современной клинической практики становится прецизионная медицина, основанная на интеграции молекулярно-генетических, протеомных и метаболитических данных пациента для повышения точности диагностики и эффективности лечения [1]. Формирование концепции прецизион-

ной медицины обусловлено не только прогрессом в геномике и молекулярной биологии, но и необходимостью повышения безопасности медицинских вмешательств в условиях усложняющегося патогенеза многих заболеваний. В отличие от традиционных схем, ориентированных на «среднестатистического» пациента, прецизионный подход предполагает индивидуализацию терапии с учётом уникальных биологических характеристик каждого человека, включая генетические полиморфизмы и биомаркеры [1].

Особое значение внедрение прецизионных технологий приобретает в клинической фармакологии, где стандартные терапевтические алгоритмы часто не обеспечивают желаемый клинический результат. В педиатрии данный подход особенно востребован с учётом физиологических особенностей и высокой вариабельности метаболических путей у детей, требуя адаптированного под каждого пациента решения. Детский организм характеризуется нестабильностью фармакокинетических процессов, незрелостью ферментативных систем и повышенной чувствительностью к лекарственным воздействиям, что диктует необходимость индивидуализации схем лечения [2, 3]. В этом контексте ключевую роль играет фармакогенетика – направление, исследующее влияние генетических вариаций на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Индивидуальные различия в активности ферментов, транспортных белков и лекарственных мишеней могут значительно снижать эффективность терапии и повышать риск развития побочных эффектов [4, 5]. Интеграция фармакогенетических данных в клиническую практику открывает новые возможности для создания персонализированных схем лечения, особенно при назначении препаратов с узким терапевтическим окном и выраженной межиндивидуальной вариабельностью метаболизма.

Пациенты с расстройствами нейроразвития, в частности с расстройствами аутистического спектра (РАС), заслуживают особого внимания. РАС представляет собой гетерогенную группу состояний, характеризующихся нарушениями общения, социальной адаптации и поведения. Согласно данным ВОЗ, распространённость РАС составляет около 1 случая на 100 детей [6, 7, 8], тогда как в США этот показатель достигает 1 на 36. За последние два десятилетия наблюдается устойчивый рост диагностируемых случаев, чему способствовали улучшение диагностических критериев и повышенная настороженность специалистов.

РАС часто сопровождаются не только когнитивными, но и соматическими нарушениями, среди которых гастроинтестинальные (ГИ) расстройства занимают важное место [9, 10]. Клиническая симптоматика у детей с РАС варьируется от лёгких диспепсических проявлений до выраженных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хронических запоров [11]. По данным различных исследований, от 46% до 80% детей с РАС страдают симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры, диарею, абдоминальные боли и метеоризм [12, 13]. Эти симптомы негативно влияют на повседневное функционирование ребёнка, усугубляют поведенческие расстройства и снижают качество жизни пациентов и их семей. Диагностика и лечение ГИ-расстройств у детей с РАС осложняются атипичной клинической картиной и коммуникативными ограничениями, требуя индивидуального подхода и высокого профессионализма врача. Эти симптомы затрудняют проведение поведенческой терапии и часто остаются недостаточно корректными, ухудшая общее состояние пациента и снижая эффективность немедикаментозных

методов коррекции. Поэтому устранение гастроинтестинальной патологии становится приоритетом для улучшения качества жизни и повышения эффективности комплексного лечения.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко применяются для лечения гастроинтестинальных заболеваний у детей, в том числе с РАС. Эти препараты подавляют активность  $H^+/K^+$ -АТФазы в париетальных клетках желудка, снижая секрецию соляной кислоты. ИПП показаны при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эрозивном эзофагите, язвенной болезни, эозинофильном эзофагите и инфекции *Helicobacter pylori* [14] и признаны золотым стандартом терапии кислотозависимых заболеваний. Несмотря на широкое применение, вопросы эффективности и безопасности ИПП у детей с РАС остаются недостаточно изученными. Ограниченность знаний о фармакокинетических особенностях данной категории пациентов и возможное влияние нейроразвития на метаболизм лекарств затрудняют подбор оптимальных дозировок. В ряде случаев стандартные режимы оказываются недостаточно эффективными или вызывают побочные эффекты, подчеркивая необходимость учёта генетической предрасположенности при назначении ИПП и внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику.

Клинический ответ на ИПП у детей отличается высокой вариабельностью: пациенты с одинаковыми дозами демонстрируют значительные различия в терапевтическом эффекте и частоте побочных реакций, затрудняя стандартизацию лечения. Основным фактором неоднородности служит генетическая гетерогенность метаболизма. В биотрансформации ИПП ключевую роль играет система цитохрома P450, группа ферментов, ответственных за метаболизм множества эндогенных и экзогенных веществ, включая лекарственные средства [15, 16]. Среди изоферментов цитохрома P450 фермент CYP2C19 играет ведущую роль в метаболизме многих лекарств, в том числе ИПП [17].

Активность CYP2C19 определяется генетическими полиморфизмами, влияющими на количество и функциональные характеристики фермента [18, 19]. Ген локализован на хромосоме 10q23.33 и содержит несколько значимых аллельных вариантов, включая полиморфизмы, связанные с полной или частичной потерей функции (например, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3), а также аллель, повышающий активность фермента (CYP2C19\*17) [19, 20]. В зависимости от генотипа формируются метаболические фенотипы: медленные, промежуточные, экстенсивные и ультрабыстрые метаболизаторы. Медленные метаболизаторы характеризуются сниженной ферментативной активностью, приводя к повышенной биодоступности ИПП, увеличению концентрации активного вещества в плазме и риску побочных эффектов [21, 22]. Промежуточные метаболизаторы обладают умеренно сниженной активностью, экстенсивные – нормальной, а ультрабыстрые – повышенной, сопровождающейся ускоренным выведением препарата и снижением эффективности. Эти фенотипы существенно влияют на индивидуальный профиль метаболизма

ИПП и вариабельность клинических ответов на терапию, что особенно важно в педиатрии с учётом незрелости ферментных систем и особенностей нейроразвития при РАС.

В настоящее время практически не изучен полиморфизм CYP2C19 у детей с РАС. Учитывая особенности метаболизма и широкое применение ИПП в педиатрической гастроэнтерологии, изучение этого направления является приоритетным для развития персонализированного лечения гастроинтестинальных заболеваний у данной группы

пациентов. Предварительные данные, свидетельствующие о возможных изменениях активности ферментов системы CYP450 у этой категории, подчёркивают важность дальнейших исследований и клинической валидации.

Настоящее исследование направлено на определение фармакогенетических особенностей метаболизма ингибиторов протонной помпы у детей с расстройством аутистического спектра на основе анализа данных полногеномного секвенирования и фармакогенетического тестирования.

## Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный кросс-секционный анализ фармакогенетических особенностей метаболизма ингибиторов протонной помпы у детей с расстройствами аутистического спектра на основе данных полногеномного секвенирования (WGS) и фармакогенетического тестирования. Исследование проводилось в ООО «Эвоген» (г. Москва), обладающей лицензией на проведение молекулярно-генетических исследований. Основная гипотеза предполагала значительную вариабельность фармакогенетических профилей у детей с РАС, обусловленную полиморфизмами гена *CYP2C19*, влияющими на метаболизм ИПП. Для проверки гипотезы был проведён сравнительный анализ генотипов и метаболических фенотипов *CYP2C19*. В исследование включались дети с установленным диагнозом РАС в возрасте от 3 до 18 лет, которым проводилось полногеномное секвенирование по клиническим показаниям в период с января 2019 по декабрь 2024 года. Основными критериями включения являлось наличие доступных данных фармакогенетического анализа *CYP2C19*. Критериями исключения – отсутствие данных WGS, неполные данные генотипирования, наличие острых соматических заболеваний, способных существенно влиять на метаболизм лекарственных средств, а также отказ законных представителей от использования данных для исследования. Анализ данных проводился ретроспективно без дополнительного клинического наблюдения или вмешательств, временные контрольные точки не применялись. Основным

исходом исследования являлся фармакогенетический профиль, выраженный через распределение генотипов *CYP2C19* и соответствующих метаболических фенотипов (normal metabolizer – NM, rapid metabolizer – RM, poor metabolizer – PM). Дополнительными исходами были частота выявления аллелей *CYP2C19*\*17, *CYP2C19*\*1 и отсутствие *CYP2C19*\*2, а также распределение этих аллелей в подгруппах с генетическими синдромами и по полу. Генетическая информация получена из базы данных результатов полногеномного секвенирования, выполненного с применением технологий NGS. Интерпретация полиморфизмов *CYP2C19* осуществлялась с использованием международных справочных баз CPIC, PharmGKB и NCBI Bookshelf (Pharmacogenomics). Метаболические фенотипы классифицированы согласно рекомендациям CPIC. Клинические данные из электронных медицинских карт использовались для подтверждения диагноза РАС и сопутствующих синдромов. Размер выборки (n=31) не рассчитывался статистически заранее, поскольку исследование носило ретроспективный характер и базировалось на имеющихся данных. Статистический анализ выполнен с помощью пакета STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25–75 перцентили) ввиду отсутствия нормального распределения. Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

## Результаты

В выборку вошел 31 пациент в возрасте от 3 до 18 лет. Медианный возраст составил 6 лет (IQR: 5–7 лет). Гендерное распределение выглядело следующим образом: 68% мальчиков (n=21) и 32% девочек (n=10). Всем участникам был ранее установлен диагноз расстройства аутистического спектра. Патогенные варианты в генах и сопутствующие им генетические синдромы были выявлены у 68% пациентов (n=21). В рамках выявленных случаев были диагностированы следующие клинически значимые синдромы и вовлечённые гены: X-сцепленный ихтиоз (OMIM 308100), делеция Xp22.31 (гены *STS*, *VCX*, *VCX2*, *PNPLA4* и др.); KBG-синдром (OMIM 148050), ген *ANKRD11*; Синдром Шаафа-Янг (OMIM 615547), ген

*MAGEL2*; Дистальный артрогрипоз, тип 2A (OMIM 193700), ген *MYH3*; Нарушение интеллектуального развития с судорогами и задержкой речевого развития (OMIM 619000), ген *SETD1B*; Синдром Коффина-Сириса, тип 1 (OMIM 135900), ген *ARID1B*; Синдром Фелан-МакДермид (OMIM 606232), ген *SHANK3*; Синдром Коффина-Сирис, тип 2 (OMIM 614607), ген *ARID1A*; Нарушение интеллектуального развития и особые черты лица с/без пороками сердца (OMIM 616789), ген *MED13L*; Синдром Рейно-Клаеса (OMIM 300114), ген *CLCN4*; Нарушение развития нервной системы со спастической диплегией и нарушением зрения (OMIM 615075), ген *CTNNB1*; Расстройства аутистического спектра (OMIM

602691), ген *NCOA1*; Синдром Кабуки, тип 1 (OMIM 147920), ген *KMT2D*; Нарушение развития нервной системы с или без ранней генерализованной эпилепсии (OMIM 301086), ген *MOSPD2*; Синдром Ангельмана (OMIM 105830), ген *UBE3A*; Синдром Бейнбриджа-Ропера (OMIM 615485), ген *ASXL3*; Задержка развития с дисморфическим лицом или без него и аутизмом (OMIM 618454), ген *TRRAP*; Врожденные пороки сердца, лицевые дизморфии и нарушение интеллектуального развития (OMIM 617360), ген *CDK13*; X-сцепленное синдромальное нарушение интеллектуального развития, тип 34 (OMIM 300967), ген *NONO*; синдром Корнелия де Ланге, тип 5 (OMIM 300882), ген *HDAC8*; Синдром Ретта (OMIM 312750), ген *MECP2*; Задержка развития с речевыми и поведенческими аномалиями (OMIM 619243), ген *TNRC6B*.

Результаты генотипирования по *CYP2C19* среди участников исследования показали следующее распределение аллелей, влияющих на метаболизм ИПП: у 32% пациентов (n=10) был выявлен аллель *CYP2C19\*17*, ассоциированный с увеличенной ферментативной активностью. Носительство данного

варианта обуславливает ускоренный метаболизм ИПП и соответствует фенотипу Rapid Metabolizer. У большинства пациентов (67%, n=21) обнаружен генотип *CYP2C19\*1*, соответствующий диким (референсным) аллелям. Он характеризуется нормальной активностью фермента и классифицируется как Normal Metabolizer (NM). В подгруппе пациентов с установленными генетическими синдромами (n=21) аллель *CYP2C19\*17*, ассоциированный с фенотипом Rapid Metabolizer за счёт увеличенной ферментативной активности, был обнаружен у 42% (n=9). Гендерный анализ показал, что среди всех носителей *CYP2C19\*17* (n=11) мужчины составляли 45% (n=5), а женщины – 55% (n=6), что указывает на равномерное распределение аллеля без выраженного полового диморфизма. Для носителей *CYP2C19\*17* были характерны следующие гены: *MAGEL2*, *MYH3*, *CLCN4*, *CTNBN1*, *KMT2D*, *NONO*, *HDAC8*, *MECP2*, *STS*, *VCX*, *VCX2*, *PNPLA4*.

Нежелательные явления отсутствовали, поскольку исследование носило ретроспективный характер и не предусматривало медицинских вмешательств.

## Обсуждение

В нашем исследовании выявлена высокая частота аллеля *CYP2C19\*17* (32%) у детей с расстройством аутистического спектра, связанная с фенотипом быстрого метаболизма ингибиторов протонной помпы. Особенно заметно его преобладание (42%) в подгруппе с сопутствующими генетическими синдромами. Гендерный анализ показал равномерное распределение аллеля без выраженного полового диморфизма. Аллель *CYP2C19\*2*, связанный с медленным метаболизмом, в выборке не обнаружен. Высокая частота *CYP2C19\*17* у детей с РАС совпадает с данными других исследований, демонстрирующих значительную генетическую гетерогенность метаболизма ИПП в педиатрии. Ускоренный метаболизм у носителей этого аллеля, вероятно, снижает концентрацию препарата и уменьшает его эффективность, требуя корректировки дозировки или выбора альтернативных средств. Особенно важно, что в подгруппе с генетическими синдромами эта частота выше – возможно, генетические патологии влияют на экспрессию и регуляцию ферментов *CYP450*, усиливая вариабельность фармакокинетики. Равномерное гендерное распределение *CYP2C19\*17*, несмотря на преобладание мальчиков в общей выборке, указывает на отсутствие полового диморфизма в распространённости этого варианта у детей с РАС. Отсутствие аллеля *CYP2C19\*2* может быть случайным или отражать специфику популяции детей

с РАС и генетическими синдромами. Поскольку носители медленных метаболизаторов чаще сталкиваются с побочными эффектами ИПП, это наблюдение клинически важно, но требует подтверждения в больших когортах. Полученные данные подчёркивают необходимость фармакогенетического тестирования при назначении ИПП детям с РАС и генетическими патологиями. Интеграция генетического анализа в клинические протоколы позволит персонализировать терапию, минимизировать риск нежелательных реакций и повысить эффективность лечения. При наличии аллеля *CYP2C19\*17* стоит рассмотреть увеличение дозы ИПП или альтернативные методы коррекции, что особенно важно при гастроинтестинальных нарушениях у детей с РАС. Исследование имеет ограничения. Во-первых, небольшой объём выборки (n=31) снижает статистическую мощность и ограничивает обобщаемость выводов. Во-вторых, ретроспективный дизайн не позволил оценить клинический эффект коррекции дозировки ИПП и динамику терапии. Отсутствие аллеля *CYP2C19\*2* может быть случайностью и требует проверки на больших репрезентативных выборках с учётом этнической и генетической гетерогенности. Кроме того, не учитывались возможные лекарственные взаимодействия и другие факторы (возраст, сопутствующие заболевания), влияющие на экспрессию ферментов и фармакокинетику ИПП.

## Выводы

Ранее показано, что метаболизм ингибиторов протонной помпы обладает значительной генетической вариабельностью, особенно в педиатрии. Сведения о метаболизме ИПП у детей с расстройствами аутистического спектра остаются

ограниченными. Основными нерешёнными аспектами остаются влияние сопутствующих генетических синдромов на фармакогенетику и оптимизация дозировок ИПП с учётом индивидуальных метаболических фенотипов. В нашем исследовании

выявлена высокая частота аллеля CYP2C19\*17, связанного с быстрым метаболизмом ИПП, особенно среди детей с генетическими синдромами, что объясняет снижение эффективности стандартной терапии. Отсутствие аллеля CYP2C19\*2, ответственного за медленный метаболизм, указывает на специфические особенности популяции и требует дальнейшего изучения. Полученные результаты усиливают аргументы в пользу внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику для персонализации лечения

гастроинтестинальных нарушений у детей с РАС, что может повысить эффективность терапии и снизить риски побочных эффектов. Важным направлением будущих исследований станет расширение когорты, изучение влияния других фармакогенов и оценка клинической эффективности адаптированных дозировок ИПП. Рекомендуется интеграция фармакогенетических данных в клинические протоколы и развитие междисциплинарного подхода к лечению пациентов с РАС и сопутствующими генетическими патологиями.

## Литература | References

- Aron D.C. Precision medicine and the challenges of human complexity. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2023; 92(6): 349–353. doi: 10.1159/000534728.
- Lim S.Y., Pettit R.S. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019; 76(19): 1472–1480. doi: 10.1093/ajhp/xxz161.
- Bansal N. et al. Pharmacokinetics of drugs: newborn perspective. *Pediatric Medicine*. 2024; 7. doi: 10.21037/pm-22–11.
- Urzi Brancati V. et al. Polymorphisms affecting the response to novel antiepileptic drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(3): 2535. doi: 10.3390/ijms24032535.
- Nijenhuis M. et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2D6 and COMT with atomoxetine and methylphenidate. *European Journal of Human Genetics*. 2023; 31(12): 1364–1370. doi: 10.1038/s41431-022-01262-z.
- Issac A. et al. The global prevalence of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *Osong Public Health and Research Perspectives*. 2025; 16(1): 3–27. doi: 10.24171/j.phrp.2024.0286.
- Zeidan J. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research*. 2022; 15(5): 778–790. doi: 10.1002/aur.2696.
- Salari N. et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Italian journal of pediatrics*. 2022; 48(1): 112. doi: 10.1186/s13052-022-01310-w.
- Wang J. et al. Global prevalence of autism spectrum disorder and its gastrointestinal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2022; 13: 963102. doi: 10.3389/fpsy.2022.963102.
- Gan H. et al. Questionnaire-based analysis of autism spectrum disorders and gastrointestinal symptoms in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2023; 11: 1120728. doi: 10.3389/fped.2023.1120728.
- Leader G. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a systematic review. *Nutrients*. 2022; 14 (7): 1471. doi: 10.3390/nu14071471.
- Holingue C. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Research*. 2018; 11(1): 24–36. doi: 10.1002/aur.1854.
- Lefter R. et al. A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. *Medicina*. 2019; 56(1): 11. doi: 10.3390/medicina56010011.
- Rodríguez-Alcolado L. et al. Proton-pump inhibitors in eosinophilic esophagitis: a review focused on the role of pharmacogenetics. *Pharmaceutics*. 2024; 16(4): 487. doi: 10.3390/pharmaceutics16040487.
- El Roubi N., Lima J.J., Johnson J.A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2018; 14(4): 447–460. doi: 10.1080/17425255.2018.1461835.
- Manikandan P., Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. *Current drug targets*. 2018; 19(1): 38–54. doi: 10.2174/1389450118666170125144557.
- Lima J.J. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 109(6): 1417–1423. doi: 10.1002/cpt.2015.
- Cicali E.J. et al. Implementation of CYP2C19 genotyping to guide proton pump inhibitor use at an academic health center. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2023; 80(15): 994–1003. doi: 10.1093/ajhp/xxad099.
- Botton M.R. et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 109(2): 352–366. doi: 10.1002/cpt.1973.
- Ibrahim A. et al. Association between CYP2C19 Polymorphism and Proton Pump Inhibitors Adverse Drug Reactions: A Narrative Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2025; 16: 1523399. doi: 10.3389/fphar.2025.1523399.
- Gronich N. et al. Association of CYP2C19 polymorphism with proton pump inhibitors effectiveness and with fractures in real-life: retrospective cohort study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 111(5): 1084–1092. doi: 10.1002/cpt.2552.
- Tai C.C. et al. Impact of CYP2C19 metabolizer status on esophageal mucosal inflammation, acid exposure, and motility among patients on chronic proton-pump inhibitor therapy with refractory symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2024; 7(3): 238–245. doi: 10.1093/jcag/gwae005.