

ПОЛИМОРФИЗМ С 3435Т ГЕНА ABCB 1 И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПРИНИМАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Денисенко Н. П.^{1,2}, Сычев Д. А.¹, Сизова Ж. М.², Гришина Е. А.¹, Рыжикова К. А.¹, Созаева Ж. А.¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

ABCB 1 C 3435T POLYMORPHISM AND CLINICAL FEATURES OF PEPTIC ULCER PATIENTS TAKING PROTON PUMP INHIBITORS

Denisenko N. P.^{1,2}, Sychev D. A.¹, Sizova Zh. M.², Grishina E. A.¹, Rizhikova K. A.¹, Sozaeva Zh. A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Денисенко
Наталья Павловна**
Denisenko Nataliya P.
natalypilipenko3990@gmail.com

Денисенко Н. П. — младший научный сотрудник сектора прикладных проблем персонализированной медицины НИЦ; аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ИПО

Сычев Д. А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии

Сизова Ж. М. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ИПО

Гришина Е. А. — к.б.н., заведующая отделом молекулярно-биологических исследований НИЦ

Рыжикова К. А. — младший научный сотрудник отдела молекулярно-биологических исследований НИЦ

Созаева Ж. А. — лаборант кафедры клинической фармакологии и терапии

Denisenko N. P. — junior researcher of applied problems of personalized medicine sector of the Research center; Department of social expertise, urgent and outpatient therapy, post-graduate

Sychev D. A. — Head of Department of clinical pharmacology and therapy

Sizova Zh. M. — Head of Department of social expertise, urgent and outpatient therapy

Grishina E. A. — Head of Department of molecular and biological studies of the Research center

Rizhikova K. A. — junior researcher of Department of molecular and biological studies of the Research center

Sozaeva Zh. A. — assistant of Department of clinical pharmacology and therapy

Резюме

Введение. Ген ABCB 1 кодирует Р-гликопротеин, принадлежащий к семейству ABC-транспортёров. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются субстратами Р-гликопротеина. В исследованиях показано, что генетический полиморфизм ABCB 1 C 3435T может оказывать влияние на антисекреторное действие ИПП, а также на эффективность эрадикационной терапии. Изучение взаимосвязи носительства полиморфного маркера C 3435T гена ABCB 1 и клинических особенностей больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих ИПП, может иметь клиническое значение.

Цель — установить связь между генетическим полиморфизмом C 3435T ABCB 1 и клиническими характеристиками больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (19 мужчин, 31 женщина) в возрасте от 18 до 77 лет (в среднем 51,5±14,9 лет), получавших омепразол. У пациентов проводился забор 6 мл цельной крови в пробирки с K2-ЭДТА. Определение полиморфизма C 3435T гена ABCB 1 проводилось методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Генотип CC по ABCB 1 был обнаружен у 11 (22%) пациентов, генотип CT — у 26 (52%) пациентов, генотип TT — у 13 (26%) пациентов, что соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,77$). Не было обнаружено статистически значимых различий в распределении генотипов CC, CT и TT по ABCB 1 у пациентов в зависимости от локализации язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке (6,8%, 15,9%, 9,1% против 13,6%, 34,1%, 20,5% соответственно), наличия или отсутствия отягощенности семейного анамнеза по язвенной болезни (14,3%, 33,3%, 9,6% против 4,7%, 23,8%, 14,3% соответственно), наличия или отсутствия обострений язвенной болезни после установления диагноза (14,8%, 18,6%, 3,7% против 11,1%, 37%, 14,8% соответственно), наличия или отсутствия осложнений язвенной болезни в анамнезе (15,1%, 9,1%, 9,1% против 12,1%, 45,5%, 9,1% соответственно), диаметра язвы по данным ЭГДС менее 1 см или 1 см и более (7,1%, 28,6%, 28,6% против 7,1%, 7,1%, 21,5% соответственно), общего балла по шкале GSRS менее 30 или 30 и более (10%, 30%, 30% против 5%, 15%, 10% соответственно), тест Фишера, $p>0,05$.

Заключение. У пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки Московских ЛПУ отмечается высокая распространенность полиморфизма С 3435Т гена ABCB 1. Не обнаружено взаимосвязи между носительством полиморфизма С 3435Т гена ABCB 1 и клиническими данными пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: ABCB 1, гликопротеин Р, фармакогенетика, ингибиторы протонной помпы, омепразол, язвенная болезнь

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 34–39

Summary

Introduction. ABCB 1 gene localized on seventh chromosome encodes ABC-transporter P-glycoprotein. Proton pump inhibitors are known to be substrates of P-glycoprotein. Studies showed that C 3435T genetic polymorphism of ABCB 1 might influence proton pump inhibitors-based acid suppression and *Helicobacter pylori* eradication rates. From this point of view, studying the relation between C 3435T polymorphism of ABCB 1 and clinical and demographic features of peptic ulcer patients taking proton pump inhibitors may have clinical relevance.

The aim of the study — to find the connection between C 3435T polymorphism of ABCB 1 and clinical and demographic features of patients with peptic ulcer taking omeprazole.

Methods. Fifty peptic ulcer patients (19 men, 31 women), who were on treatment with omeprazole in Moscow clinics, aged 18–77 years (mean age 51.5±14.9 years) were enrolled. Six milliliters of venous blood were taken from patients in K2-EDTA tubes. C 3435T polymorphism of ABCB 1 gene was analyzed using real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. CC genotype of ABCB 1 was found in 11 (22 %) patients, CT genotype — in 26 (52 %) patients, TT genotype — in 13 (26 %) patients. All genotypes were in Hardy-Weinberg equilibrium ($p=0.77$). There were no statistically significant differences in distribution of CC, CT, TT genotypes of ABCB 1 gene in patients depending on stomach or duodenum ulcer localization (6,8 %, 15,9 %, 9,1 % vs. 13,6 %, 34,1 %, 20,5 %, respectively), existence or absence of family history of peptic ulcer (14,3 %, 33,3 %, 9,6 % vs. 4,7 %, 23,8 %, 14,3 %, respectively), existence or absence of exacerbation after diagnosed peptic ulcer (14,8 %, 18,6 %, 3,7 % vs. 11,1 %, 37 %, 14,8 %, respectively), existence or absence of ulcer complications (15,1 %, 9,1 %, 9,1 % vs. 12,1 %, 45,5 %, 9,1 %, respectively), less than 1 cm or 1 cm and more ulcer according to gastroscopy (7,1 %, 28,6 %, 28,6 % vs. 7,1 %, 7,1 %, 21,5 %, respectively), less than 30 or 30 and more total score of GSRS scale (10 %, 30 %, 30 % vs. 5 %, 15 %, 10 %, respectively), Fisher's Exact test, $p>0.05$.

Conclusion. There is a high prevalence of C 3435T polymorphisms of ABCB 1 gene in peptic ulcer patients of Moscow region. There were no statistically significant differences between ABCB 1 genotype and clinical and demographic features of peptic ulcer patients.

Key words: ABCB 1, P-glycoprotein, pharmacogenetics, proton pump inhibitor, omeprazole, peptic ulcer

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 34–39

Введение

Ген ABCB 1 (ранее известный как MDR 1 – multidrug resistance – ген множественной лекарственной устойчивости), расположенный на седьмой хромосоме, кодирует Р-гликопротеин. Р-гликопротеин принадлежит к семейству ABC-транспортеров (АТФ-binding cassette, subfamily В – АТФ-связывающий кассетный белок подсемейства В), которые связывают АТФ и используют энергию гидролиза АТФ для активного транспорта различных веществ через клеточную мембрану [1].

Гликопротеин Р функционирует как трансмембранный насос, перемещая лекарственные препараты из внутриклеточного домена на внеклеточный [2].

Впервые роль гликопротеина Р была изучена в контексте резистентности опухоли к цитостатикам. В 1970 году появилась первая публикация, где указывалось на ведущую роль клеточной стенки и уменьшение проникновения препарата внутрь

клетки в формировании резистентности к актиномицину D на культуре клеток китайского хомяка [3].

В 1980-х гг. появляются первые обзоры работ по изучению роли гликопротеина Р и гена MDR 1 на культуре клеток животных и человека [4, 5, 6].

Несмотря на то, что впервые Р-гликопротеин был открыт в опухолевых клетках, он обнаруживается и в нормальных клетках печени (гепатоцитах), головного мозга (эпителиоцитах гистогематических барьеров), кишечника (энтероцитах) и почек (клетках проксимальных почечных канальцев).

Экспрессируясь на поверхности гепатоцитов, энтероцитов, эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев, гликопротеин Р способствует выведения ксенобиотиков в желчь, в просвет кишечника, в мочу соответственно. Гликопротеин Р эпителиоцитов гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоварияльного,

гематотестикулярного, гематоплацентарного) препятствует проникновению лекарственных средств через барьер в центральную нервную систему, яичники, яички и в кровь плода.

Вариабельность экспрессии и функциональной активности гликопротеина Р в наибольшей степени обусловлена генетическим полиморфизмом ABCB1 [7].

Одним из наиболее изученных является однонуклеотидный полиморфизм С3435Т в 26 экзоне промоторной зоны гена ABCB1, который приводит к снижению синтеза мРНК и белка. Проявлением данной однонуклеотидной замены является уменьшение экспрессии гликопротеина Р на поверхности

клетки, в результате чего замедляется выведение лекарственных средств, являющихся субстратами гликопротеина Р в различных органах [8–9].

Известно множество лекарственных препаратов, которые являются субстратами Р-гликопротеина, в результате активного эффлюкса которых может развиваться резистентность к лечению. Одними из таких субстратов Р-гликопротеина являются ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Цель – установить зависимость между генетическим полиморфизмом С3435Т ABCB1 и клиническими характеристиками больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол.

Материалы и методы

В исследование было включено 50 пациентов с эндоскопически и/или анамнестически подтвержденным диагнозом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе 19 мужчин (38 %) и 31 женщина (62 %), находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Москвы. Возраст обследованных варьировал от 18 до 77 лет, в среднем составлял $51,5 \pm 14,9$ лет.

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; установленный диагноз язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки на основании гастродуоденоскопии и анамнеза (состояние обострения или ремиссии; в случае ремиссии – наличие других показаний для приема ИПП); прием омепразола в течение семи дней. Критериями невключения пациентов в исследование являлись отказ пациента от участия в исследовании. Критериями исключения из исследования были: смена в процессе лечения омепразола на другой ингибитор протонной помпы, прием пациентом нескольких ингибиторов протонной помпы одновременно, несоблюдение протокола исследования.

У каждого пациента, включенного в исследование, проводился забор 6 мл цельной крови из локтевой вены в пробирку с K2-ЭДТА для проведения фармакогенетического тестирования. Забор крови производился независимо от приема пищи и длительности лечения. Пробирки с кровью

замораживались при температуре -70 градусов по Цельсию до проведения анализа.

Определение полиморфизма С3435Т гена ABCB1 проводилось методом ПЦР в реальном времени (Real-TimePCR).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась плановая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

В момент включения в исследование пациенты проходили анкетирование с использованием опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов), который был разработан отделом изучения качества жизни в ASTRA Hassle в Швеции (автор – I. Wiklund, 1998), русскоязычная версия была апробирована в 1998 году в Санкт-Петербурге Межнародным Центром исследования качества жизни и рекомендована для проведения популяционных исследований качества жизни в гастроэнтерологии у жителей России. Опросник включает оценку по пяти синдромам (диарейный, диспептический, констипационный, абдоминальной боли и рефлюксный) и общий балл. Опросник состоит из 15 вопросов, за каждый ответ начисляется от 1 до 7 баллов. Минимальный балл по анкете составляет 15, максимальный – 105.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 22. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование было одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Результаты

На ЭГДС у 16 пациентов обнаружилось острые язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки. У 34 пациентов, имевших в анамнезе язвенную болезнь, на момент исследования была эндоскопически подтвержденная ремиссия, у 12 из них обнаруживались постязвенные рубцы и рубцовые деформации. У 14 пациентов (у двух из них были обнаружены острые язвы) проводилась диагностика *H. pylori* двумя методами (быстрый уреазный Helpil тест и гистологическое или цитологическое исследование на *H. pylori*) и в связи с обнаружением *H. pylori* была назначена эрадикационная терапия

(омепразол, кларитромицин, амоксициллин на 14 дней). Остальные 22 пациентов с ремиссией язвенной болезни получали антисекреторную терапию в связи с диспептическими явлениями, сопутствующими гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, поверхностным или эрозивным гастритом, поверхностным или эрозивным бульбитом, а также в связи с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин – 10 пациентов, другие НПВП – 6 пациентов).

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию омепразолом в дозировке 20 мг 2

	Генотип по С3435Т АВСВ1						Тест Фишера, уровень достоверности
	СС		СТ		ТТ		
Пол (м/ж)	8	14	20	32	10	16	0,109 p=1,0
Курение (курит/не курит)	0	22	12	40	2	24	3,265 p=0,198
Локализация язвы в желудке/ДПК	6,8	13,6	15,9	34,1	9,1	20,5	0,147 p=1,0
Наличие/отсутствие отягощенности семейного анамнеза по ЯБ	14,3	4,7	33,3	23,8	9,6	14,3	1,157 p=0,713
Наличие/отсутствие обострений ЯБ	14,8	11,1	18,6	37	3,7	14,8	1,820 p=0,492
Наличие/отсутствие осложнений ЯБ в анамнезе	15,1	12,1	9,1	45,5	9,1	9,1	5,039 p=0,074
Диаметр язвы (менее 1см/1см и более)*	7,1	7,1	28,6	7,1	28,6	21,5	1,146 p=0,790
Общий балл по шкале GSRС (менее 30/30 и более)	10	5	30	15	30	10	0,473 p=1,000

Таблица 1.
Распределение пациентов по генотипам по АВСВ1 и клиническим показателям (в %)

Сокращения:
ДПК – двенадцатиперстная кишка,
ЯБ – язвенная болезнь

Примечание:
* Диаметр язвы по ЭГДС у всех пациентов находился в диапазоне 0,6–1,9 см, что соответствует язве среднего размера по классификации Российской гастроэнтерологической ассоциации.

раза в сутки (39 пациентов), 20 мг 1 раз в сутки (9 пациентов) или 40 мг 2 раза в сутки (2 пациента).

В исследовании не было ограничений по торговому наименованию препарата омепразол, который принимали пациенты. Омепразол под торговым названием «Омес» принимали 14 пациентов, «Омепразол-Промед» – 16 пациентов, «Омепразол-Тева» – 7 пациентов, «Омепразол Синтез Курган» – 8 пациентов.

По результатам анкетирования по опроснику GSRС средний балл составил 28, стандартное отклонение SD ±11.

Носительство аллельного варианта Т по полиморфизму С3435Т гена АВСВ1 отмечалось у 52 % пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки Московских ЛПУ. Генотип СС по гену АВСВ1 был обнаружен у 11 (22 %) пациентов, генотип СТ – у 26 (52 %) пациентов, генотип ТТ – у 13 (26 %) пациентов. Частоты генотипов соответствовали равновесию Харди-Вайнберга (p=0,77).

Проводился поиск ассоциации генотипов по АВСВ1 и клинических данных пациентов с помощью точного критерия Фишера (Таблица 1). Не было

обнаружено статистически значимых различий в распределении генотипов СС, СТ и ТТ по С3435Т АВСВ1 у пациентов в зависимости от пола, курения в момент исследования, локализации язвы в желудке или в двенадцатиперстной кишке (44 пациента; из анализа исключены пациенты с локализацией язвы и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке), отягощенности семейного анамнеза по язвенной болезни (диагностированная язвенная болезнь у родственников первой и второй степени родства, 21 пациент; из анализа исключены неоднозначные ответы), наличия обострений язвенной болезни после установления диагноза (27 пациентов; из анализа исключены сомнительные описания пациентами обострения ЯБ, не подтвержденные на ЭГДС), наличия осложнений язвенной болезни в анамнезе (33 пациентов; из анализа исключены сомнительные описания пациентов осложнений, не подтвержденные на ЭГДС), диаметра язвы по данным ЭГДС (14 пациентов; из анализа исключено 2 пациента без данных по диаметру язвы на ЭГДС), тяжести желудочно-кишечных симптомов по шкале GSRС (20 пациентов).

Обсуждение результатов

Таким образом, нам не удалось выявить связь между носительством полиморфного маркера С3435Т гена АВСВ1 и такими клиническими особенностями пациента, как наличие в анамнезе осложнений язвенной болезни, наличие в анамнезе обострений язвенной болезни после установления диагноза, тяжести желудочно-кишечных симптомов по шкале GSRС, которые косвенно могут свидетельствовать об эффективности лечения язвенной болезни, в том числе ингибиторами протонной помпы, являющимися субстратом для Р-гликопротеина.

Влияние генетического полиморфизма АВСВ1 на эффективность эрадикационной терапии с применением ИПП изучалась в ряде исследований.

В работу азиатских исследователей было включено 313 пациентов с язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки или гастритом, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которым проводилась эрадикация тройной терапией (лансопразол 30 мг два раза в сутки, кларитромицин 200 мг два раза в сутки, амоксициллин 750 мг два раза в сутки) в течение 1 недели [10]. Оказалось,

что эффективность эрадикационной терапии выше у гомозигот без полиморфизма и гетерозигот, а именно у носителей генотипа СС по АВСВ1 уровень эрадикации составлял 82 %, у носителей генотипа СТ – 81 %. При этом у пациентов с генотипом ТТ эрадикация была достигнута лишь в 67 % случаев.

В подобном исследовании, проведенном на популяции европейцев, были получены противоположные результаты [11]. Исследователи из Польши изучали эффективность двух схем тройной терапии (омепразол 20 мг два раза в сутки, кларитромицин 500 мг два раза в сутки, амоксициллин 1000 мг два раза в сутки и пантопразол 40 мг два раза в сутки, метронидазол 500 мг два раза в сутки, амоксициллин 1000 мг два раза в сутки в течение 1 недели) у 70 пациентов, из которых 60 были диагностированной язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, и 10 человек, инфицированных *H. pylori* без клинических проявлений, имеющих высокий

риск рака желудка в связи с отягощенным семейным анамнезом. Показано, что у 72 % пациентов с генотипом ТТ по ABCB1 эрадикация оказалась успешной, при этом у носителей генотипа СС, а также у носителей генотипа СТ эффективность терапии оказалась достоверно ниже и составляла 41 % и 40 % соответственно.

Возможно, эти различия во влиянии полиморфизма С3435Т ABCB1 на эффективность эрадикации обусловлены разным фармакологическим эффектом на популяцию азиатов и европейцев. Другим объяснением может быть влияние полиморфизмов в других локусах гена ABCB1 (например, С1236Т, G2677А/Т), которое не учитывалось в данных работах [12].

Необходимо заметить, что по данным исследований, полиморфизм С3435Т ABCB1 встречается в европейской и азиатской популяциях с различной частотой. Среди 154 японских здоровых добровольцев частота аллельного варианта Т составила 40,6 %, среди 100 здоровых европейцев – 56,6 % (разница статистически достоверна, $p < 0,001$). Исследователи также отметили достоверное различие в частоте встречаемости других полиморфизмов гена ABCB1 между азиатами и европейцами: встречаемость Т-аллельного варианта С1236Т – 65,6 % и 45,9 %; встречаемость А-аллельного варианта G2677А – 16,6 % и 3,6 %; встречаемость Т-аллельного варианта G2677Т – 40,6 % и 46,4 % у азиатов и европейцев соответственно [13–14].

В нашей работе изучался полиморфизм С3435Т гена ABCB1, частота носительства аллельного варианта Т составила 52 %, что сопоставимо с вышеуказанными данными по европеоидам.

В ряде работ изучался полиморфизм С3435Т гена ABCB1 во взаимосвязи с полиморфизмами гена CYP2C19, который кодирует одноименный фермент, играющий ведущую роль в метаболизме

ИПП. В рассмотренном выше исследовании влияние полиморфизма С3435Т гена ABCB1 на уровень эрадикации было наиболее значимым у носителей генотипа CYP2C19*1/*1 (в исследовании определялись CYP2C19*2 и CYP2C19*3; CYP2C19*17 не изучался), которые были инфицированы кларитромицин-чувствительным штаммом *H. pylori* (без мутации в позициях 2142 и 2143 гена 23 рРНК бактерии) [10]. Наиболее значимым результатом генотипирования по С3435Т ABCB1 может быть в европейской популяции, где высока распространенность носителей генотипа CYP2C19*1/*1 в сравнении с азиатской популяцией.

При этом, в работе польских исследователей, где также изучались полиморфизм С3435Т гена ABCB1 и CYP2C19*2, CYP2C19*3 полиморфизмы гена CYP2C19 и была отмечена роль этих полиморфизмов как возможных независимых предикторов эффективности тройной терапии, не было обнаружено объединенного эффекта полиморфизмов этих двух генов на исход эрадикации [11].

С другой стороны, в ряде исследований показано, что на экспрессию Р-гликопротеина могут влиять такие факторы, как наличие *H. pylori*. Так в исследовании было показано, что экспрессия Р-гликопротеина была достоверно выше у пациентов при наличии *H. pylori* по сравнению с пациентами, у которых *H. pylori* не обнаруживался. А также было обнаружено, что у носителей генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т экспрессия Р-гликопротеина была достоверно ниже, чем у носителей генотипа СС [15].

По данным другого исследования, повышенная экспрессия Р-гликопротеина индуцируется бактерией *H. pylori*, что возможно представляет собой защитный механизм против цитотоксических веществ, которые выделяет бактерия [16].

Заключение

У пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки Московского региона отмечается высокая частота встречаемости полиморфизма С3435Т гена ABCB1. Не было обнаружено взаимосвязи между носительством полиморфизма С3435Т гена ABCB1 и клиническими данными пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Требуется дальнейшее изучение роли полиморфизма С3435Т гена ABCB1 в клинической практике и возможности применения данного маркера для прогнозирования эффективности антисекреторной терапии на основе ингибиторов протонной помпы у больных язвенной болезнью.

Литература

1. Jażdżyk M, Sałagacka A, Zebrowska M, Balcerczak M, Mirowski M, Balcerczak E. ABCB1 expression in peptic ulcer patients and its connection with *H. pylori* Infection. *Ann Clin Lab Sci*. 2014; 44(3): 294–7.
2. Higgins CF, Gottesman MM. Is the multidrug transporter a flippase? *Trends Biochem Sci*. 1992; 17: 18–21.
3. Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies. *Cancer Res*. 1970; 30(4): 1174–84.
4. Chen CJ, Chin JE, Ueda K, Clark DP, Pastan I, Gottesman MM, Roninson IB. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. *Cell*. 1986; 47(3): 381–9.
5. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *BiochimBiophysActa*. 1976; 455(1): 152–62.
6. Inaba M, Kobayashi H, Sakurai Y, Johnson RK. Active efflux of daunorubicin and adriamycin in sensitive and resistant sublines of P388 leukemia. *Cancer Res*. 1979; 39(6 Pt 1): 2200–3.
7. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *ClinPharmacolTher*. 2004; 75(1): 13–33.
8. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, Johnke A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelsbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl AcadSci USA*. 2000; 97: 3473–8.
9. Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadée W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15(10): 693–704.
10. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, et al. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H.pylori*. *Aliment PharmacolTher*. 2007; 26: 693–703.
11. Gawrońska-Szklarz B, Wrześniewska J, Starzyńska T, Pawlik A, Safranow K, Ferenc K, Drożdżik M. Effect of CYP2C19 and MDR1 polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 375–379.
12. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии. *РЖГГК*. 2013; 6: 62–72.
13. Komoto C, Nakamura T, Sakaeda T, et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer. *Drug MetabPharmacokinet*. 2006; 21(2): 126–32.
14. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics*. 2003; 13(8): 481–94.
15. Omar M, Crowe A, Parsons R, Ee H, Tay CY, Hughes J. P-glycoprotein expression in *Helicobacter pylori*-positive patients: the influence of MDR1 C3435T polymorphism. *JDigDis*. 2012; 13: 414–420.
16. Babic Z, Svoboda-Beusan I, Kucisec-Tepes N, Dekaris D, Troškot R. Increased activity of Pgp multidrug transporter in patients with *Helicobacter pylori* infection. *WorldJGastroenterol*. 2005; 11: 2720–2725.