

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ: БЕЗПЕКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ



ВЗ Якою є сфера діяльності фармакогенетики сьогодні?

— У першу чергу, фармакогенетика має справу з терапевтичними ефектами і несприятливими наслідками дії лікарських препаратів.

Але сфера інтересів фармакогенетики розширюється: докладно вивчені генетичні поліморфізми, які стосуються також факторів сприйнятливості організму до хвороб у цілому. Адже саме генетична різноманітність людини є основою індивідуальних відмінностей біотрансформації ліків, що відносяться до ксенобіотиків.

Спадкові фактори, які визначають тип реакції на лікарські засоби, в основному біохімічні. Йдеться, насамперед, про гени, які кодують ферменти біотрансформації, та гени транспортерів, які опосередковують процеси всмоктування, розподіл, виведення лікарських засобів з організму, а також ті, що контролюють синтез і роботу ферментів біотрансформації лікарських засобів.

ВЗ Як це застосовується на практиці?

— Класичним прикладом позитивності фармакогенетичного тестування є варфарин, використання якого супроводжується наявністю побічних ефектів, що обмежує його застосування — це кровотечі (частота їх виникнення близько 1,5% на рік). Це вимагає регулярного лабораторного контролю хворих. На ефект варфарину впливають фактори ризику кровотечі, що можуть модифікуватися: дієта, супутні хвороби, медикаментозна терапія, стан печінки, нирок, серця, та немодифіковані фактори — стать хворих, генетично детермінована чутливість до варфарину. Залежність оптимальної дози варфарину від генетичних факторів сягає 50%. Доведено, що при використанні генетичного тестування для підбору дози цього препарату частота небажаних

Глибоке вивчення геному людини відкриває величезний пласт сучасних новітніх знань, практичне застосування яких здатне убезпечити людину від імовірних захворювань, діагностувати хворобу на ранній стадії, призначити хворому найефективніший лікарський засіб та оптимізувати його дози.

Саме цими проблемами займається Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології і фармакогенетики, створений на базі Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава) кілька років тому. Про напрямки роботи науковців інституту «ВЗ» розповів **проректор з наукової роботи УМСА, доктор медичних наук, професор Ігор КАЙДАШЕВ.**

лікарських реакцій знижується у 5 разів! Для вибору дози варфарину найбільше значення має дослідження двох генів: який відповідає за активність метаболізму варфарину та гена, який кодує молекулу — мішень варфарину: це вітамін К епоксид редуктази VKORC1.

Таким чином, застосування фармакогенетичного тестування перед призначенням варфарину є необхідним, адже він значним чином підвищує безпеку лікування, дає змогу визначити найефективнішу тактику лабораторного контролю.

ВЗ Над чим сьогодні працюють фахівці інституту?

— Сучасний напрямок роботи науковців — дослідження генів, що кодують рецептори; ферментні системи; структурні білки та гени, продукти яких залучені до патогенетичних процесів розвитку найпоширеніших захворювань. Йдеться про вивчення генетичних особливостей розвитку алергійного запалення, особливостей формування так званих органів-мішеней при розвитку алергії, при алергійних запаленнях верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкірних покривів та алергійних проявів на слизовій оболонці порожнини рота. Підсумки цієї роботи обґрунтовують генетичну схильність організму до алергії. Зокрема, у результаті проведених досліджень встановлено зв'язок поліморфізмів Toll-подібних рецепторів 2 (rs5743708) та 4 (rs4986790) з підвищеним рівнем продукції специфічних IgE у пацієнтів з алергійними запаленнями, що дозволяє розглядати дані однонуклеотидні заміни як додаткову прогнозовану ознаку індивідуальної схильності до цих захворювань. Наявність поліморфного варіанта генів визначає тяжкість перебігу та розвиток ускладнень алергійних запалень.

Ми обстежили понад 760 мешканців Полтавської області віком від 6 місяців до 84 років. І сьогодні в нас тісний зв'язок із лікарями-алерго-

гами обласної клінічної лікарні та дитячої обласної клінічної лікарні. Ми рекомендуємо їм обстежувати на наявність поліморфного варіанта генів дітей із сімей, обтяжених алергологічним анамнезом.

Науковці інституту також визначили найбільш значимі причинні алергени, що призводять до розвитку алергійних запалень у полтавській популяції. Ними є епідермальні алергени, дерматофагоїдні кліщі, пилок дерев, трав та бур'янів. Це дає можливість лікарям-практикам на ранніх стадіях застосовувати такі заходи, як елімінація, специфічна імунотерапія.

ВЗ Метаболічний синдром, наскільки мені відомо, теж є об'єктом ваших досліджень?

— Так, значну увагу ми надаємо розробці методів профілактики й лікування хвороб, що походять із метаболічного синдрому (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, порушення толерантності до глюкози). Наші науковці визначили наявність існування генетичної схильності до розвитку метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу. Доведено, що генетична детермінація формування хронічного системного запалення певним чином опосередкована зміною експресії та наявністю поліморфних варіантів генів, які кодують структурні та функціональні компоненти сигнального шляху ядерного фактора транскрипції-кВ та цілої низки цитокінів і білків, які беруть участь у реалізації запальної відповіді.

Спочатку ми провели дослідження генетично обумовлених особливостей опосередкованої ядерним фактором транскрипції-кВ сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2-го типу, і розробили спосіб фізіологічної корекції прекодиціювання прозапального шляху NF-кВ сигнальної трансдукції

за допомогою модифікації способу життя.

На другому етапі дослідження наші науковці обґрунтували методи ефективної медикаментозної терапії хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2-го типу і визначили генетично обумовлені чинники запальних захворювань зубощелепного апарату та їхньої тригерної ролі у механізмах розвитку хронічного системного запалення. Все це є підґрунтям для розробки ефективних методів профілактики й медикаментозної терапії вищезазначених захворювань.

Завдяки науковим дослідженням наших учених, сформовано концепцію перманентної довготривалої та низькоінтенсивної активації ядерного фактора транскрипції-кВ як можливого типового патологічного стану, що обумовлює взаємозв'язок інсулінорезистентності, хронічного запалення, артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції та дисліпідемії. Наші вчені визначили поліморфні варіанти генів, які опосередковують хронічне системне запалення. Створено новітню базу даних генетичних зразків та проведено генетичний аналіз популяції мешканців Полтавської області на наявність метаболічного синдрому. Ми обстежили понад 1300 пацієнтів, і ці результати стали основою бази даних хворих із метаболічним синдромом.

Науковці Оксана Шликова, Михайло Расін, Ганна Лавренко та інші співавтори дослідили провідну роль поліморфізму рецепторів, які активують проліферацію пероксисом у (PPAR γ) у патогенезі більшості змін при метаболічному синдромі. Залежно від наявності поліморфізмів PPAR γ та AT1R виділено групи хворих із прогнозовано важким перебігом гіпертонічної хвороби у сполученні з хронічними обструктивними захворюваннями легень та цукровим діабетом. Це дало змогу ефективніше використовувати профілактичні та лікувальні ресурси.

У рамках Державної програми профілактики й лікування артеріальної гіпертензії в Україні спільно з ННЦ «Інститут кардіології ім.академіка М.Д. Стражеска» було розпочато дослідження патогенезу метаболічного синдрому та хронічного системного запалення. Для цього ми провели обстеження мешканців Полтави і Черкаса, у ході якого виявили поширеність поліморфізму Pvu II гена ліпопротеїніпази та його зв'язок із розвитком артеріальної гіпертензії. Зокрема, у Черкасах обстежено 388 осіб віком від 18 до 64 років. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого дослідження даного поліморфізму в осіб із чітко встановленими ознаками метаболічного синдрому.

Важливим етапом нашої роботи стало виявлення в атеросклеротичних бляшках померлих від ішемічної хвороби серця пацієнтів одонтогенних збудників *P. gingivalis*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *V. forsythus* та *P. intermedia*, що підтвердило їхню важливу роль у патогенезі атеросклеротичного ураження коронарних судин і розвитку ІХС. Визначено певну етіопатогенетичну роль у цих явищах наявності поліморфізму гена TLR4, про що свідчить більша ніж утричі ймовірність захворювати на ІХС за умов наявності алеля 299Gly.

Не можу не назвати й успішні фармакогенетичні дослідження ефективності метформіну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому або цукрового діабету 2-го типу з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ . Їхні результати показали вищі терапевтичні ефекти метформіну у пацієнтів, які мали генотип Pro/Pro. Це рекомендовано використовувати для індивідуалізації терапії, аби досягти більшої ефективності у лікуванні даних патологій.

Цікавим і перспективним є такий напрямок, як вивчення ролі генетичного поліморфізму генів структурних білків у розвитку запальних та дистрофічних процесів органів і тканин, зокрема, еластину ELN (g28197 A>G). Результати роботи дозволять прогнозувати перебіг післяопераційного періоду, можливості формування повноцінного рубця, або патологічного рубцювання тканин, аби призначати пацієнтам ефективнішу терапію.

ВЗ Лікувальні заклади активно беруть на озброєння ваші дослідження?

— НДІ ГІОРПФ активно співпрацює з медичними закладами не тільки Полтавщини, а й інших регіонів України. Це міські та обласні клінічні лікарні, поліклінічні відділення, клініко-діагностичні лабораторії Львова, Івано-Франківська, Чернівців, Вінниці, Дніпропетровська, Донецька, Запоріжжя, Луганська, Кіровоградської області та Криму.

За чотири роки існування інституту було обстежено понад 45 000 пацієнтів. Крім молекулярно-генетичних методів, розроблено імуноферментні, біохімічні, імунологічні. Наші дослідження застосовуються в різних сферах практичної медицини. Наприклад, для ендокринології та кардіології ми розробили спосіб комплексної терапії хворих на метаболічний синдром, що оснований на використанні комбінації метформіну та раміприлу. Така

схема лікування сприяє профілактиці цукрового діабету 2-го типу та його серцево-судинних ускладнень. Ефективність даного способу вже підтверджена лікарями 1-ї міської клінічної лікарні Полтави. Його використання знижує інвалідизацію населення та підвищує ефективність лікування зі зменшенням витрат на 20%, що складає в середньому 60-65 тис. грн на 100 тис. населення, а також покращує якість життя пацієнтів, підвищує їхню мотивацію до лікування.

Якщо говорити про стоматологію, то розроблений нами спосіб лікування генералізованого пародонтиту впроваджено у лікувальний процес Полтавської обласної стоматологічної поліклініки. Він дає змогу запобігати розвитку ускладнень та скорочувати терміни лікування на 3-5 днів, а також сприяє формуванню стійкої ремісії цього захворювання, покращує якість життя хворих. Зменшення витрат на лікування завдяки такому способу сягають 15%.

Наші індивідуальні схеми профілактики та корекції захворювань, пов'язаних із хронічним системним запаленням, також дають можливість значно зменшити витрати на медикаментозне лікування. Формування і запровадження стратегії фармакогенетичного підбору базисних засобів медикаментозної терапії дозволить зменшити тривалість стаціонарного й амбулаторного лікування хворих, скоротити витрати, пов'язані з їхнім перебуванням на лікарняному, та знизити частоту ускладнень і рівень летальності.

ВЗ Чи існують труднощі в роботі вашого інституту?

— Ви торкнулися нашої болючої проблеми — фінансування. Такі фундаментальні дослідження у вищих навчальних закладах, про які ми говорили, не можуть проводитися без підтримки держави. А минулого року загальний обсяг фінансування науково-дослідних робіт у нас скорочено наполовину. І ми змушені були вдвічі скоротити кількість працівників, причому, висококваліфікованих — кандидатів медичних, біологічних наук. Їх охоче прийняли приватні комерційні структури, а ми втратили і втрачаємо ці безцінні кадри. Це дуже боляче... Як і те, що унікальний науковий підрозділ, котрий разом із медичною академією створив таку потужну дослідницьку базу (дороговартісне обладнання, стерильні бокси та ін.), сьогодні використовується не повністю. А нинішнього року фінансування ще менше. Через це ми не можемо поновити вже діюче обладнання та закупити нове.

Зрозуміло, що сьогодні в державі накопичилося багато інших невідкладних проблем. Та ми сподіваємося, що, подолавши їх, наука нарешті стане одним із пріоритетних напрямків розвитку суспільства. З цією надією працюємо, покладаючись на ентузіазм відданих справі вчених, наукових працівників, лаборантів, будуємо плани, беремося за нові розробки, мета яких — здоров'я людини, її довголіття і продуктивна праця на користь державі.