

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА MDR-1 В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Очилова Г.С

PhD доцент

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара. Узбекистан

Аннотация: Влияния генетических особенностей человека на все процессы в организме носят индивидуальный характер. Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств обеспечивается особенностью данных генов, одним из которых является ген MDR-1 (multidrug-resistance gene) - ген множественной лекарственной устойчивости, кодируемый белок Р-гликопротеин, который обеспечивает проникновение или выведение лекарственных средств из клетки. Выбор лекарственных средств с учетом генотипической принадлежности пациента с хроническим гастритом по данному гену обеспечивает эффективность и безопасность фармакотерапии.

Ключевые слова: Р-гликопротеин, ген MDR-1, полиморфизмы гена MDR-1, генотипирование, персонификация, хронический гастрит, фармакотерапия.

PROSPECTS FOR THE USE OF POLYMORPHISMS OF THE MDR-1 GENE IN PERSONALIZED MEDICINE MEDICINE

Annotation: The influence of human genetic characteristics on all processes in the body is individual in nature. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs are ensured by the peculiarity of these genes, one of which is the MDR-1 gene (multidrug-resistance gene) - a multidrug resistance gene encoded by the P-glycoprotein protein, which ensures the penetration or removal of drugs from the cell. The choice of medications taking into account the genotypic affiliation of a patient with chronic gastritis for this gene ensures the effectiveness and safety of pharmacotherapy

Key words: P-glycoprotein, MDR-1 gene, MDR-1 gene polymorphisms, genotyping, personification, chronic gastritis, pharmacotherapy.

Актуальность: В мире проводятся ряд исследований по применению фармакогенетических методов, особенно по изучению роли генов в раннем выявлении, правильной диагностике и лечении без осложнений хронического гастрита. Большинство ученых, занимающихся вопросами хронического гастрита, сходятся во мнении, что центральное место в воспалительных процессах желудка занимает кислотно-пептический фактор, что хронический гастрит является местным инфекционным процессом, возбудителем которого считают *Н. pylori*, эффективность

эрадикационной терапии которого напрямую связан с генотипическим аппаратом больного [5, 7, 11].

В мире проводятся множество исследований по изучению влияния генетических особенностей человека на все процессы в организме, и известно, что такие воздействия носят индивидуальный характер, который обеспечивается особенностью генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС) [2, 3]. Одним из таких генов, участвующих во всасывании, распределении и выведении лекарств, является MDR-1 (multidrug-resistance gene) - ген множественной лекарственной устойчивости. Этот ген представляет большой интерес для ученых всего мира, поскольку он участвует в механизме устойчивости организма к лекарственным препаратам [4,10]. Ген кодирует активный белок-транспортёр Р-гликопротеин (Р-gp), который обеспечивает проникновение или выведение лекарственных средств из клетки. Учёными указано, что ген MDR-1 имеет несколько полиморфизмов - С1236Т, G2677Т и С3435Т, которые носят этнический характер. Исследователи отметили прямую взаимосвязь полиморфизма С3435Т гена MDR-1 с активностью Р-gp. В пищеварительной системе Р-gp выполняет роль своего рода “насоса”, который выкачивает лекарственное вещество в просвет кишечника [1, 8, 9].

Во всем мире проводится ряд исследований по изучению влияния таких генов на эффективность и безопасность фармакотерапии гастрита. Исходя из всего изложенного нужно отметить, что значение Р-gp и кодирующего его гена MDR-1 в фармакотерапии хронического гастрита несомненно, что явилось целью данного исследования.

Материалы и методы исследования

Методы исследования кроме клинических, фиброгастродуоденоскопии и других инструментальных методов, включали молекулярно-генетические и статистические методы. В ходе молекулярно-генетических исследований забор биологического материала для выделения ДНК осуществляли с учетом установленного порядка прав человека, который производили после медицинского осмотра с письменного согласия пациентов (Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека (11 ноября 1997 г.)).

Геномную ДНК выделяли из цельной периферической венозной крови. Забор крови проводили с использованием вакуумной системы, содержащей в качестве антикоагулянта К2-ЭДТА. Выделение ДНК проводили в соответствии с инструкцией набора для выделения ДНК/РНК (Рибо-преп, Интерлабсервис, Россия) или по методике Mathew С.С. (1984), с некоторыми модификациями. Проведено ПЦР – амплификация в режиме реального времени. Полученные результаты документировались в виде роста кривых по двум детекторам FAM и HEX в графическом режиме на соответствующей программе. Статистическую обработку результатов исследования проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Известно, что эффект ЛС в организме напрямую связан с его терапевтической концентрацией, которую необходимо создавать не только в крови, но и в клетках-“мишенях” [6, 12]. Ген MDR-1 является основным геном регулирующим создания необходимой внутриклеточной концентрации ЛС [13].

Согласно заключениям ученых мира, врачу иметь представление о генотипической принадлежности больного по полиморфизмам гена MDR-1 даёт возможность правильно выбрать и дозировать ЛС.

Так, среди пациентов с *H.pylori*-ассоциированным ХГ по полиморфизму 3435СТ гена MDR-1 генотип С/С имели 21%, около 29% имели генотип Т/Т и большую часть - 59% составили пациенты с генотипом С/Т (рис. 1).

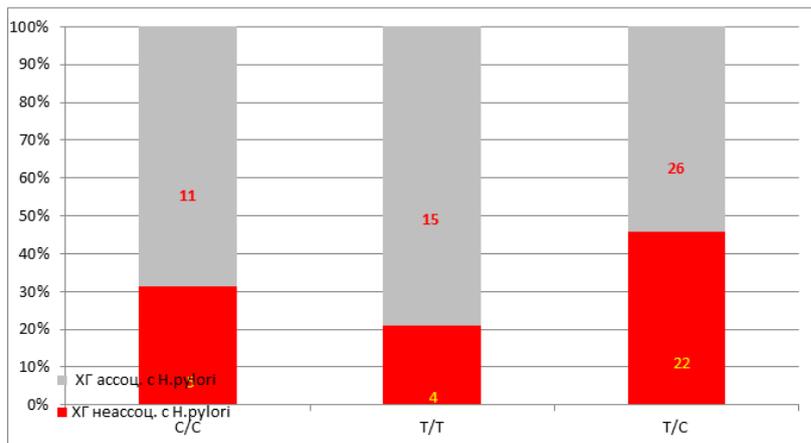


Рисунок 1. Генотипические вариации пациентов с *H.pylori*-ассоциированным ХГ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1

При определении такой же генотипической принадлежности пациентов с ХГ неассоциированным с *H.pylori* также основную часть составили больные с генотипом С/Т – 42,3%, пациенты с генотипом С/С составили около 10%, а с генотипом Т/Т – около 8%.

Также были определены генотипы по полиморфным маркерам G2677Т и С1236Т гена MDR-1. Среди пациентов с *H.pylori*-ассоциированным ХГ по полиморфному маркеру G2677Т гена MDR1 у 59% пациентов имеется генотип G/Т, генотип Т/Т имеется у около 29% больных и 23% пациентов с генотипом G/G (рис. 2).

Генотипы по полиморфному маркеру G2677Т гена MDR-1 у больных с ХГ неассоциированным с *H.pylori* оказались следующим образом: 36,5% имели генотип G/Т, около 12% имели генотип G/G и лишь около 6% имели генотип Т/Т.

А генотипы пациентов с ХГ с наличием и отсутствием *H.pylori* по полиморфному маркеру С1236Т гена MDR1 оказались следующими: у пациентов *H.pylori*-ассоциированным ХГ генотип С/Т составил 65,4%, тогда как генотипы С/С и Т/Т 19% и 15% соответственно (рис. 3). Тогда как у больных с ХГ неассоциированным с *H.pylori* генотип С/Т определился у 34,6% , генотип С/С у около 14% и генотип Т/Т составил около 6%.

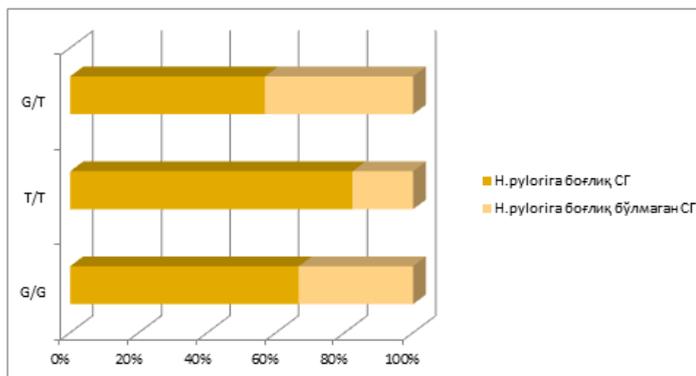


Рисунок 2. Генотипические особенности пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХГ и неассоциированным с *H. pylori* ХГ по полиморфному маркеру G2677T гена MDR-1

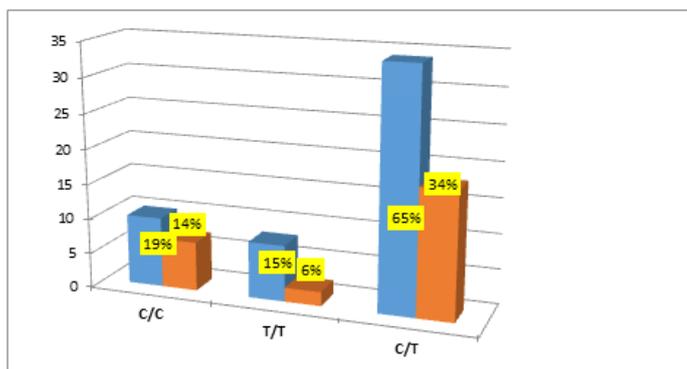


Рисунок 3. Генотипическая принадлежность пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХГ по полиморфному маркеру C1236T гена MDR-1

Таким образом пациенты с ХГ наличием или отсутствием *H. pylori* по всем полиморфным маркерам гена MDR1 в основном имеют гетерозиготные генотипы.

В наших исследованиях мы также определили влияние полиморфизмов C3435T, G2677T, C1236T гена MDR1 на эффективность фармакотерапии ХГ ассоциированного с *H. pylori*. Результаты фармакотерапии были оценены критериями выздоровления, улучшения, без улучшения, ухудшения и осложнения.

Известно, что полиморфизм C3435T гена MDR1 имеет генотипы C/C, T/T и C/T. После проведенной фармакотерапии были отмечены следующие результаты лечения в зависимости от генотипа: у больных с генотипом C/C выздоровление, без улучшения, ухудшения и осложнения отмечались в одинаковых количествах и были по 15%, но улучшение отмечалось около 39% пациентов с подобным генотипом (рис. 4).

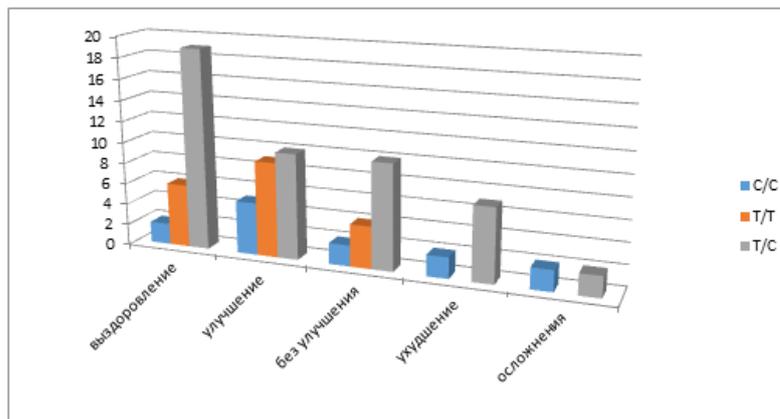


Рисунок 4. Результаты лечения ХГ и их взаимосвязь с частотой распределения генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR1

Оказалось, что у пациентов с генотипом Т/Т фармакотерапия заканчивалась выздоровлением и улучшением в 31 и 49% случаев, но у 21% больных лечение было без улучшения, тем не менее у пациентов с подобным генотипом ухудшений и осложнений не было отмечено.

Пациенты с генотипом С/Т составили основное количество больных и выздоровление наступило около 40% случаев, но пациенты с улучшением и без улучшения после фармакотерапии составили одинаковое количество – около 29%; у 9% пациентов отмечались ухудшение и 2% больных страдали от осложнений.

Кроме того, были изучены полиморфизмы G2677T, C1236T гена MDR1. Полиморфизм G2677T имеет генотипы G/G, TT и G/T. По тем же критериям были оценены результаты лечения. Так, у пациентов с генотипической принадлежностью G/G выздоровление наступило у около 39% пациентов, тогда как улучшения отмечались в 33% случаев, без улучшения были 22% больных, ухудшения выявлены у около 6% пациентов, но осложнения не выявлены (рис. 5).

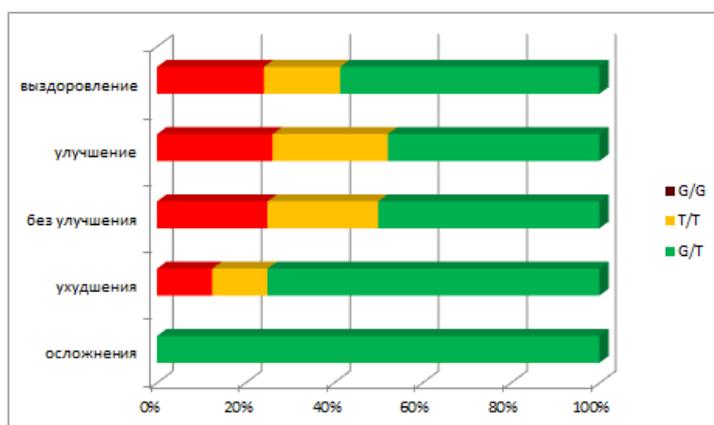


Рисунок 5. Результаты лечения ХГ и их взаимосвязь с частотой распределения генотипов полиморфизма G2677T гена MDR1

У больных с генотипом Т/Т лечение имело высокий эффект и выздоровление отмечено у 31% пациентов, также улучшилось состояние 37,5% больных, но без улучшения и даже ухудшения были у 25% и 6% пациентов соответственно, осложнений не было отмечено.

Гетерозиготный генотипом G/T выявлен больше чем другие генотипы изучаемого полиморфизма и фармакотерапия закончилась выздоровлением у около 38% больных,

улучшение оказалось у 24% пациентов, без улучшения были около 18% больных, тогда как ухудшения отмечались в 13% случаев и осложнения наблюдались у 6,66% больных.

Полиморфизм С1236Т гена MDR1 имеет генотипы С/С, Т/Т и С/Т. Как и предыдущие полиморфизмы генотипы этого полиморфного варианта изучаемого гена были распределены по критериям оценки результатов фармакотерапии. Так, если у пациентов с генотипом С/С фармакотерапия показала хорошие результаты и у 35% больных были отмечены выздоровление от болезни и у 29% пациентов улучшение состояния, то у 17% больных не было улучшения, а у 11% были ухудшения и у около 6% пациентов отмечались осложнения (рис. 6).

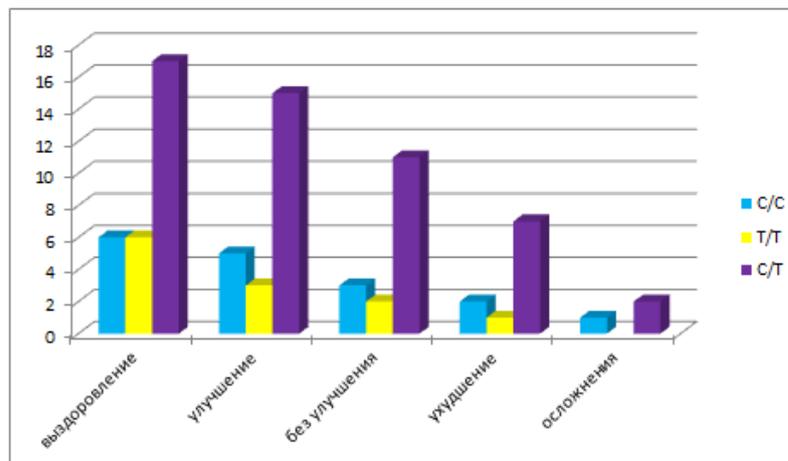


Рисунок 6. Результаты лечения ХГ и их взаимосвязь с частотой распределения генотипов полиморфизма С1236Т гена MDR1

Пациенты с генотипом Т/Т в 45,5% случаев выздоровели и у 27% улучшилось состояние, но без улучшения были 18% пациентов и ухудшение наблюдалось у 9% больных, но осложнений не было.

Больные с генотипической принадлежностью С/Т составили огромную часть исследуемых и результаты по критериям оценки фармакотерапии были таковы: выздоровление наступило у около 33% пациентов, улучшение после лечения было у около 29% больных, но без улучшения оказались 21% пациентов, тогда как ухудшения и осложнения были выявлены у 13 и у около 4% больных соответственно.

Нужно отметить, что результаты данного исследования большое значение оказывают на подбор персональных режимов дозирования ЛС фармакотерапии, которые базируются на генотипирование больных. Такой подход будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии ХГ.

ВЫВОДЫ

1. Полиморфизмы гена MDR-1 С3435Т, G2677Т и С1236Т у больных хроническим гастритом не отличались в контрольной группе по преобладанию гетерозиготного генотипа, их «дикие» и «мутантные» аллели и генотипы у больных имели определенные отличия от контрольной группы:

- генотип ТТ гена MDR-1 С1236Т встречается у больных в 2 раза реже по сравнению с контрольной группой, тогда как генотип СС — в 1,7 раза чаще;

- если генотип ТТ гена MDR-1 G2677T встречается в 1,5 раза чаще у больных, чем в контрольной группе, то генотип GG определяется одинаково;
 - ТТ генотип гена MDR-1 C3435T встречается в 1,3 раза реже у больных, тогда как генотип СС встречается практически идентично.
2. После проведённой фармакотерапии отмечалось, что у каждого 1/20 больного состояние оставалось почти без изменений, у каждого 1/10 больного состояние ухудшалось, а осложнения заболевания наблюдались у каждой 1/25 больных и больше наблюдалось у больных с гетерозиготным генотипом, содержащим «мутантный» аллель гена MDR-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Димченкова Е.Ю., Ших Е.В. Перспективы использования полиморфизма C3435T гена Р-гликопротеина ABCB1 в персонализированной медицине // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017. №4. С. 212-220. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-ispolzovaniya-polimorfizma-c3435t-gena-p-glikoproteina-abcb1-v-personalizirovannoy-meditzine>
2. Клычова Ф.К., Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии язвенной болезни – шаг со временем // Сборник научных трудов по материалам V Международной научно-практической конференции «Фармакология разных стран». Курск. 18-19 октября 2022 г. С.126-131.
3. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес [и др.].- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 304 с.
4. Москалев А. С., Барышева Е. М., Солдатов В. О., Фролова О. Г., Бобынцева О. В., Самгина Т. А., Чурносков М. И., Иванов В. П., Полоников А. В., Бушуева О. Ю. Ассоциация полиморфного варианта C3435T (RS1045642) гена MDR1 с повышенным риском развития колоректального рака у русских женщин центральной России. Генетика, 2019, Т. 55, № 12, стр. 1417-1423
5. Мусаева Д.М. Генотипирование пациента – залог эффективности и безопасности фармакотерапии //Сборник научных трудов по материалам V Международной научно-практической конференции «Фармакология разных стран». Курск. 18-19 октября 2022 г. С.146-149.
6. Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии – требование времени // ИСЧЛХ. 2022. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/personifikatsiya-farmakoterapii-trebovanie-vremeni>.
7. Мусаева, Д. М., and Г. С. Очилова. "MDR-1 генининг сурункали гастрит фармакотерапиясидаги ахамияти // Биология ва тиббиёт муаммолари. - №4 (113). 2019. С. 233-234.
8. Очилова Г.С. Современный подход к фармакотерапии хронического гастрита // Oriental Journal of Academic and Multidisciplinary Research , 1(2), 93-101. <https://inno-world.uz/index.php/ojamr/article/view/40>.

9. Очилова Г.С. Лечение хронического гастрита у носителей различных генотипов // Oriental Journal of Academic and Multidisciplinary Research , 1(2), 55-58. <https://inno-world.uz/index.php/ojamr/article/view/40>

10. Очилова Г.С. Особенности Р- гликопротеина как белка транспортера лекарственных веществ // Образование наука и инновационные идеи в мире Выпуск журнала № – 18 Часть–7_ Апрель–2023 75-82 стр.

11. Ochilova G.S. Surunkali Gastrit Farmakoterapiyasidagi MDR-1 Genining Ahamiyati // Journal of Healthcare and Life-Science Research Vol. 2, No. 2, 2023 ISSN:Б. 9-13.

12. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Inter-individual variability in dabigatran and rivarxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. J Thromb Haemost. 2017; 15(2):273-283.

13. Lina Liang, Yan Peng, Liyan Qiu, Mitochondria-targeted vitamin E succinate delivery for reversal of multidrug resistance, Journal of Controlled Release, Volume 337, 2021, Pages 117-131, ISSN 0168-3659,

<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.07.023>.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365921003667>