

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА MDR1

Очилова Гулрух Саидовна

Бухарский государственный медицинский институт

В статье отмечается, что индивидуализация медицины – это инновационное направление, повышающее безопасность и эффективность фармакотерапии, современная методология модернизации системы здравоохранения. Новизна данного исследования является в том, что впервые будет изучаться активность и влияние аллельных вариантов гена MDR-1 на фармакодинамику и эффективность лекарственных средств, применяемых для лечения хронического гастрита и разработка методов дифференцированного подхода к лечению данной патологии. Зная влияние кодируемого гена MDR-1 гена на фармакокинетику препарата P-гликопротеина, назначение препарата повышает эффективность и безопасность фармакотерапии, тем самым повышая ее медицинское, экономическое и социальное значение.

Ключевые слова: фармакогенетика, P - гликопротеин, MDR-1 гены, хронический гастрит, индивидуальная фармакотерапия.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MDR1 GENE POLYMORPHISMS.

Ochilova Gulrukh Saidovna

Bukhara State Medical Institute

The article notes that the individualization of medicine is an innovative direction that increases the safety and effectiveness of pharmacotherapy, modern methodology of modernization of the health care system. The novelty of this study is that for the first time the activity and influence of allelic variants of the MDR-1 gene on the pharmacodynamics and effectiveness of drugs used for the treatment of chronic gastritis will be studied and the development of methods of a differentiated approach to the treatment of this pathology will be studied. Knowing the effect of the encoded gene MDR-1 gene on the pharmacokinetics of the drug P-glycoprotein, the appointment of the drug increases the

effectiveness and safety of pharmacotherapy, thereby increasing its medical, economic and social significance

.Key words: pharmacogenetics, P-glycoprotein, MDR-1 genes, chronic gastritis, individual pharmacotherapy.

Актуальность. Науке ясно, что генетические особенности человека влияют на каждый процесс, происходящий в организме, и такие влияния имеют индивидуальный характер. В связи с этим необходимо признать наличие генов, осуществляющих индивидуальную фармакологическую ответную реакцию организма на действие лекарственных средств [1]. При лечении заболеваний изучается клиническая фармакогенетика, являющаяся одним из современных направлений клинической фармакологии науки, генетические особенности пациента и их влияние на лечебные мероприятия [2]. Наиболее актуальным вопросом данного направления является индивидуализация лечения, то есть выявление аллельных вариантов генов, влияющих на фармакокинетику или фармакодинамику используемого препарата, что следует рассматривать как основной фактор оптимизации терапии (дозы, пути введения и замены на другой препарат) и ее эффективности и безопасности [1-3]. В настоящее время изучение полиморфизма генов, контролирующих синтез и функцию ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, является одним из актуальных вопросов клинической фармакогенетики. Особенно активно в метаболизме лекарственных средств участвуют изоферменты цитохрома Р-450 (СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19) и ферменты II стадии биотрансформации (N-ацетилтрансфераза, UDF-глюкуронилтрансфераза, тиопурин с-метилтрансфераза, глутатион SH-s-трансфераза и др.) изучение полиморфизма генов, управляющих синтезом и функционированием, относится к числу актуальных вопросов. В клинической практике некоторые аллельные варианты этих генов идентифицируются с целью индивидуализации лечения. Изучение полиморфизма

транспортных генов, которые помимо этого влияют на фармакокинетику препарата, представляет большой интерес для ученых всего мира [4]. Поглощение, рассеивание и уничтожение таких лекарств будет участвовать в процессах [5-6].

Ген MDR-1, который является одним из таких рецепторов, является кодером R-гликопротеина. R-гликопротеин представляет собой насос, зависящий от АТФ, который располагается в цитоплазматической мембране различных клеток и выполняет функцию выведения различных ксенобиотиков за пределы клетки [7]. Экспрессия этого гена играет важную роль в резистентности клетки к лекарственному средству, а именно MDR-1 (multidrug-resistance gene) - R-гликопротеин, кодируемый геном резистентности к различным лекарственным средствам, играет важную роль в всасывании лекарственных средств в тканях (дыхание и пищеварение), а также в клетках органов (печень и почки), через которые протекают процессы метаболизма и элиминации. Однако экспрессия R-гликопротеина-трансмембранного белка обнаружена также в нормальных тканях организма человека: в энтероцитах, гепатоцитах, в проксимальных клетках почечных протоков и эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалических, гематоовариальных, гематотестикулярных и гематоплацентарных) [8]. В пищеварительной системе R-гликопротеин выполняет специфическую насосную роль, то есть он "вытягивает" препарат из клетки в полость кишечника. В гепатоцитах он способствует выведению ксенобиотиков в желчь. Эпителий почечных канальцев участвует в активной секреции R-гликопротеиновых ксенобиотиков в мочу. R-гликопротеин в эндотелиоцитах гистохимических барьеров ингибирует прохождение ксенобиотиков через МНС, семена, яичники и плаценту. Чем больше токсинов поступает или образуется в клетке человека, тем сильнее транскрипция и передача генов, кодирующих этот белок. Таким образом, R-гликопротеин защищает организм от ксенобиотиков-ингибируя их всасывание и ускоряя их выведение [9]. Экспрессия гена MDR-1 у мужчин в 2,4 раза выше, чем у женщин, что означает, что этот показатель также указывает на зависимость фармакокинетики препарата от пола [10].

Впервые экспрессия этого гена наблюдалась при изучении механизма резистентности к препарату, который определялся при лечении опухолевых заболеваний цитостатическими препаратами. У человека семейство МЛУ включает 2 гена-МЛУ-1 и МЛУ-2, а у грызунов 3 гена - mdr1, mdr2 и mdr3. МЛУ-1 - ген множественной лекарственной резистентности (ген множественной лекарственной резистентности, ген множественной лекарственной резистентности) присутствует в 7-хромосоме человека, состоящей из 209 тысяч пар нуклеотидов и содержащей 29 интронов. Р-гликопротеин, то есть он кодирует резистентность полиненасыщенных лекарственных средств.

С помощью метода трансфекции установлено, что резистентность к многоузловым препаратам (МЛУ-множественная лекарственная устойчивость) ассоциирована только с 1 геном человека - МЛУ-1, а у животных-с 2 генами. Мутации в некоторых участках гена MDR-1 приводят к изменению типа резистентности клеток, то есть изменению состава определенных субстратов. А Ген MDR-2 в клетке не влияет на лекарственную устойчивость [Gros P. and Buschman E., 1993].

Ген MDR-1 имеет нижний и верхний промоторы, то есть 2 части промоторов. В коллекции тканей и клеток присутствует суб-промоторная экспрессия, которая воспринимается как основная часть, контролирующая активность этого гена [Ueda K. et al, 1987]. В результате исследований мировых ученых были выявлены полиморфизмы гена MDR-1. Полиморфизм - это обмен одного нуклеотида на другой нуклеотид в нуклеотидной последовательности ДНК, то есть клиническая картина нуклеотидного полиморфизма имеет большое значение в фармакологии. В настоящее время изучаются четыре его полиморфизма – структурный полиморфизм G2677T и g2677a в 21-экзоне, что приводит к изменению последовательности аминокислот. 12-Экзон S1236T и 26-Экзон S3435T не вызывают аминокислотных изменений, но влияют на экспрессию генов [Schwab et al, 2003].

R-гликопротеин (Pgp), который рассматривается как продукт гена MDR-1, происходит от начальной буквы слова permeability – проницаемость, и этот большой трансмембранный белок был открыт Джулиано и Линг в 1976 году [11]. R-гликопротеин имеет молекулярную массу ~170 КДА (Pgp-170), 1280 состоит из аминокислот, каждая из которых состоит из 2 частей, состоящих из шести гидрофобных трансмембранных доменов, а также содержит 2 АТФ-связывающие части. Исходя из такой структуры, можно предположить, что молекула R-гликопротеина пересекает клеточную плазматическую мембрану 12 маротаба.

Согласно электронно-микроскопическому анализу, ППП-170 представляет собой цилиндрическую конструкцию с центральным отверстием, это отверстие образует в мембране камеру, открытую снаружи и закрытую изнутри. Считается, что Бунда защищает клетку от воздействия цитотоксических агентов, осуществляя расход энергии против градиента концентрации R-гликопротеина, то есть увеличивает их выход из цитоплазмы [10]. Также изменяют РНК клетки на щелочную сторону и апоптоз

Пасай уменьшится. Кроме того, R-гликопротеин участвует в транспорте интерферона 2 и интерлейкина через клеточную мембрану, в иммунорегуляции будет участвовать [16].

Изучена активность R-гликопротеина как механизма резистентности опухолевых клеток к цитостатикам. Однако экспрессия Pgp присутствует также в нормальных тканях организма человека – в эпителиальных клетках поверхности тонкой и толстой кишки, в панкреатических трубках, в мембране печеночных желчных протоков, в клетках проксимальных почечных протоков, в надпочечниках, на апикальной поверхности эпителия век легких и в эпителии гематоэнцефалического, гематоплацентарного отделов) [12]. В пищеварительной системе R-гликопротеин как специфический насос "извлекает" препарат из клетки в кишечную полость. ППП в гепатоцитах обеспечивает выведение ксенобиотиков с билелазой, обеспечивает активную секрецию ксенобиотиков в мочу в эпителии почечных канальцев. А R-гликопротеин в эндотелиоцитах гистохимических

барьеров ингибирует прохождение ксенобиотиков в МНТ, через яичко, яичник, плаценту, тем самым уменьшая всасывание ксенобиотиков и ускоряя их выведение, таким образом R-гликопротеин защищает организм от ксенобиотиков.

Заключение. Результаты изучения влияния полиморфизма гена MDR-1 на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС противоречивы. В связи с этим необходимо продолжать клинические исследования с целью выяснения зависимости фармакокинетики и фармакодинамики, а также эффективности, безопасности и режимов дозирования субстратов гликопротеина – Р от полиморфизма данного гена. Результаты исследований позволяют дать следующие рекомендации по индивидуализации фармакотерапии у пациентов ТТ генотипом:

Следует снижать дозу субстратов гликопротеина – Р с низким терапевтическим индексом;

Не следует применять субстраты гликопротеина – Р, побочные эффекты которых связаны с проникновением через гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, изучение генетического полиморфизма гена MDR-1 является перспективным подходом к повышению эффективности и безопасности лекарственной терапии.

Список литературы

1. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.- ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика./Под редакцией Кукеса В.Г., Бочкова Н.П. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 248 с.
3. Kim K.A., Park P.W., Park J.Y. Effect of ABCB1 (MDR1) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects//Br. J. Clin.Pharmacol. 2007, Jan. Vol.63, №1. P. 53–58.

4. Kuzuya T., Kobayashi T., Moriyama N., Nagasaka T., Yokoyama I., Uchida K., Nakao A., Nabeshima T. Amlodipine, but not MDR1 polymorphisms, alters the pharmacokinetics of cyclosporine A in Japanese kidney transplant recipients//*Transplantation*. 2003. Vol.76, №5. P. 865–868.
 5. Zhou S.F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition//*Xenobiotica*. 2008, Jul. Vol.38, №7–8. P. 802–832.
 6. Zhou S.F., Di Y.M., Chan E., Du Y.M., Chow V.D., Xue C.C., Lai X., Wang J.C., Li C.G., Tian M., Duan W. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine// *Curr. Drug. Metab.* 2008, Oct. Vol.9, №8. P. 738–784.
 7. *Pharmacogenomics*. Ed. M. Rothstein Wiley-liss, New Jersey, 2003, 368 p.
 8. Sweet D., Bush K., Nigam S. The organic anion transporter family: from physiology to ontogeny and the clinic. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2001, 281 (2), F1977-F205.
 9. Kim R. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab. Rev.*, 2012, 34, 47-54.
 10. Goto M., Masuda S., Saito H. et al. C3435T polymorphism MDR 1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics*, 2002, 12 (6), 451-457.
-