УДК 616.65-007.61-08

MDR1 ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИ ГЕНОТИП ВАРИАНТЛАРИ ВА ПРОСТАТА БЕЗИ ҲАВФСИЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСИ МЕДИКАМЕНТОЗ ДАВОСИ

Мавлянов И.Р., Мавлянов З.И., Рахматов А.Т.
Тиббиёт ходимлари касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон.

ГЕНОТИПЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MDR1 И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мавлянов И.Р., Мавлянов З.И., Рахматов А.Т.
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан.

GENOTYPES OF MDR1 GENE POLYMORPHISM AND DRUG THERAPY OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

Mavlyanov I.R., Mavlyanov Z.I., Rakhmatov A.T.
Center for development of professional qualification of medical personnel, Tashkent, Uzbekistan.

Аннотация: *Мақолада простата бези ҳавфсиз гиперплазияси мавжуд беморларда Простамед ва Пермиксон препаратларини қўллаш орқали ўтказилган даво самарадорлиги Гликопротеин Р оқсилини генгик детерминанти бўлган MDR1 гени полиморфизми генотиплари кесимида ўрганилган. Олинган натижалар ўтказилган даво самарадорлиги билан MDR1 гени G2677T ва T3435C полиморфизмлари генотип вариантлари орасида узвий боғлиқлик мавжудлигини кўрсатган.*

Калитли сўзлар: *простата бези ҳавфсиз гиперплазияси (ПБХГ), MDR1 гени, MDR1 гени G2677T ва T3435C полиморфизмлари, Простамед, Пермиксон, IPSS, QOL, Vпростата, Qmax, R қолдиқ сийдик, PSA.*

Аннотация. *В статье изучена эффективность лечения с применением препаратов Простамед и Пермиксон у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с точки зрения генотипов полиморфизма гена MDR1, который является генетической детерминантой белка гликопротеина R. Полученные результаты показали, что существует корреляция между вариантами генотипа G2677T гена MDR1 и T3435C с эффективностью лечения.*

Ключевые слова: *доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), ген MDR1, полиморфизмы гена MDR1 G2677T и T3435C, Простамед, Пермиксон, IPSS, QOL, Vprostata, Qmax, R остаточной мочи, ПСА.*

Abstract. *The article studies the effectiveness of treatment with the use of Prostamed and Permixon in patients with benign prostatic hyperplasia in terms of genotypes of MDR1 gene polymorphism, which is a genetic determinant of glycoprotein R protein. The results showed that there was a correlation between G2677T genotype variants of MDR1 gene and T3435C genotype variants with treatment efficacy.*

Keywords: *benign prostatic hyperplasia (BPH), MDR1 gene, MDR1 gene G2677T and T3435C polymorphisms, Prostamed, Permixon, IPSS, QOL, Vprostata, Qmax, R residual urine, PSA.*

Простата бези ҳавфсиз гиперплазияси хасталигини эрта даврларда аниқлаш истиқболларини ошиб бориши, хасталикнинг медикаментоз давоси жараёнида қўлланиши мумкин бўлган самарали ва ҳавфсиз дори воситаларининг йилдан-йилга ортиши, консерватив даво усулларидан фойдаланиш устуворлигини таъминлашга замин яратмоқда. Бироқ, ушбу хасталикда стандарт медикаментоз даво ёндашувлари ишлаб чиқилиб амалиётга тадбиқ этилганига қарамасдан, даво натижадорлиги ҳали ҳануз биз кутгандай даражада эмас. Табиийки, стандарт даво турлари орқали турли беморларда бир хил самарали ва ҳавфсиз давога эришиб бўлмайди. Чунки, ҳар бир беморда касаллик ўзига хос кечувга эга бўлиб, дори воситаларига организм жавоб реакциялари ҳам турлича бўлиши мумкин, ҳамда стандарт даво тури учун “стандарт” беморни топиш мушкул масаладир.

Маълумки, дори воситаларига нисбатан организм жавобреакцияси–фармакологикжавобнингшаклланиши, авваламбор, дори воситасининг фармакокинетик, фармакодинамик кўрсаткичлар назоратини таъминловчи ирсий хусусиятлар билан боғлиқ [5]. Бу ўринда дори воситалари клиник фармакологик хусусиятларини таъминлаб беришда иштирок этувчи генлар ва уларнинг мутант аллель ва генотип вариантларининг учрашини инобатга олган ҳолда дори воситаларини танловини, ҳамда якка тартибда дозалаш тизимини ишлаб чиқиш, альтернатив даво схемаларини шакллантириш муҳим аҳамият касб этади [4,10]. Беморда мавжуд генотиплар ва улар ассоциациясини ўрганиш асосида шакллантирилган фармакотерапия даво жараёни самарадорлиги ва ҳавфсизлигига хизмат қилади, ҳамда персонал фармакотерапия ўтказиш учун реал шароит яратади. Охирги йилларда фармакотерапиянинг индивидуал схемаларини шакллантиришда дори воситаларининг биотрансформацияси, яъни цитохром Р-450 оиласига мансуб ферментлар ҳосил бўлишига маъсул генлар полиморфизмини ўрганиш орқали дори воситаларини генотиплаш амалиётда кенг қўлланмоқда [8,9]. Шунингдек, персонал фармакотерапия схемаларини аниқлашда аҳамиятли бўлган, дори воситаларини тўқималарда, айниқса ичак эпителиал ҳўжайраларида, ўзлаштирилиши билан боғлиқ генлар полиморфизмини тадқиқ этилмоқда [3,2,6]. Дори воситасини ҳўжара ичига киришини назорат этувчи транспорт оқсили - Гликопротеин- Р экспрессиясида иштирок этувчи MDR1 гени шулар қаторига киради [7,11]. Бироқ ушбу ген ва унинг полиморфизми турли касалликларда кенг ўрганилганлигига қарамасдан, простата бези ҳавфсиз гиперплазияси шароитида деярли ўрганилмаган. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда ушбу тадқиқотда простата бези ҳавфсиз гиперплазияси мавжуд беморларда MDR1 гени G2677T ва T3435C полиморфизмларини ўрганиш орқали урология

амалиётида кенг қўлланилаётган Простамед ва Пермиксон препаратларининг клиник самарадорлигига баҳолашни мақсад қилдик.

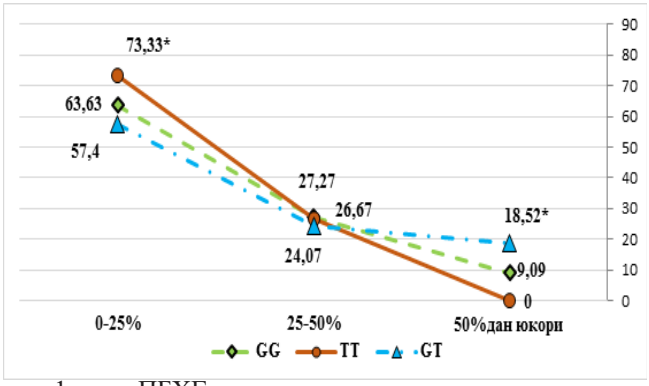
Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқот ишида 1-Республика клиник шифохонасининг урология бўлимида даволанган, 50 ёшдан 89 ёшгача бўлган (ўртача ёши 69,75 ± 1,04 ёш) простата безининг ҳавфсиз гиперплазияси (ПБХГ) билан касалланган 101 нафар беморлар материаллари олинган. Назорат гуруҳини 20 нафар соғлом кўнгиллилар ташкил этган. Простамед (n=47) дори воситасини қабул қилган беморлар биринчи гуруҳни, Пермиксон (n=54) дори воситасини қабул қилганлар эса иккинчи гуруҳни ташкил этди. Беморлар 90 кун давомида кузатилган. Асосий гуруҳдаги беморларда касалликнинг ўртача давомийлиги 4,23±0,41 йилни (касаллик давомийлиги 1 йилдан 10 йилгача бўлган) ташкил этди. Тадқиқот ўтказилган беморларга Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги томонидан тасдиқланган касалликлар диагностикаси протоколларида кўрсатилган, ушбу касалликни ташхислашда умумий қабул қилинган усуллар ва ёндашувлар асосида ПБХГ ташхиси қўйилди. Касаллик клиник кечуви ва даво жараёни самарадорлигини баҳолаш учун IPSS, QOL, Vпростата, Qmax, R қолдиқ сийдик, PSA каби кўрсаткичлардан фойдаланилди. Иккала гуруҳ беморларида ва назорат гуруҳида MDR1 генининг G2677T ва T3435C полиморфизми GG, TT, GT ҳамда TT, CC, TC генотип вариантлари ўрганилди. Генетик текширувлар беморлар миллати қатъий назар умум қабул қилинган усуллар орқали ўрганилди. ДНК ни аниқлаш учун биологик материал тўплаш инсон ҳуқуқларини ҳимоя қилиш бўйича белгиланган тартибни ҳисобга олган ҳолда ёзма розилик билан амалга оширилди [6]. Рақамли материаллар статистик таҳлили учун амалий дастурлар тўпламидан фойдаланган ҳолда шахсий компютерда статистик қайта ишланди. Ўртача арифметик (M), ўртача квадрат оғиш (σ), нисбий қийматлар (частота,процент) ҳисобланди, Стьюдент мезони (t) Хато эҳтимоллигини (P)аниқлаш билан ҳисоблаб чиқилди.

Олинган материаллар ва уларнинг мухоками.

ПБХГга чалинган эркакларда простамед ва пермиксон билан ўтказилган фармакотерапия таъсирини MDR1 гени G2677T ва C3435T полиморфизмлари генотиплари кесимида баҳолаш учун биз сийдик ҳажми ва унинг чиқарилиши тезлигини ифодаловчи клиник-лаборатор ва функционал ўзгаришларни таҳлил қилдик. Бунинг учун максимал пешоб оқими ва қолдиқ пешоб ҳажми кўрсаткичларини танладик. Қўлланган дори воситалари таъсири яққоллигини шартли равишда уч тоифага бўлинди: максимал пешоб оқими ҳажмининг кўрсаткичи учун қийматнинг 0 дан 25% гача кўтарилиши минимал самара, 25 дан 50% гача - ўртача аниқ самара ва 50% дан юқори - аниқ юқори самара; қолдиқ пешоб ҳажмининг кўрсаткичи учун 0-25% га камайиши - минимал самара, 25-50% га - ўртача аниқ самара ва 50% ёки ундан кўп – аниқ юқори самара деб ҳисобланди.

G2677T MDR1 генининг генотипларига қараб пешоб оқимининг максимал ҳажмининг нисбати билан боғлиқ ҳолда ПБХГни медикаментоз даволаш самарасининг яққоллигини ўрганиш натижалари 1-расмда келтирилган.

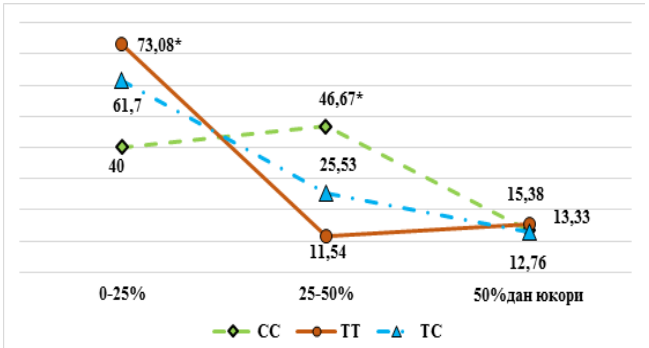
Келтирилган натижаларга кўра, юқори самарадорлик G2677T MDR1 генининг GT генотипида қайд этилган. Шунингдек, таҳлил қилинаётган қийматларга нисбатан ижобий самарага эришганларнинг фоизи GG генотипига эга бўлганларга нисбатан икки маротаба кўпроқдир. TT генотипи бўлган беморлар орасида ўрганилаётган кўрсаткичга нисбатан аниқ самара кўрсатган беморлар деярли аниқланмаган. Ўртача аниқ самарага эга беморларнинг нисбати ўрганилаётган геннинг барча генотипларида бир хил даражада аниқланган. Шунга кўра, максимал пешоб оқими ҳажми кўрсаткичининг динамикасига самарадорликнинг яққоллиги даражаси бўйича, энг катта потенциал G2677T MDR1 генининг GT генотипида бўлганлиги кўрсатилган.



1-расм.ПБХГни медикаментоз даво самарадорлигини G2677T MDR1 генининг генотипларига боғлиқ ҳолда, максимал пешоб оқими ҳажми ошишининг яққоллиги даражаси бўйича нисбати.

Изоҳ: генотип турига кўра P<0,05.

MDR1 гени C3435T полиморфизми генотиплари бўйича ўхшаш тадқиқот натижалари 2-расмда келтирилган.



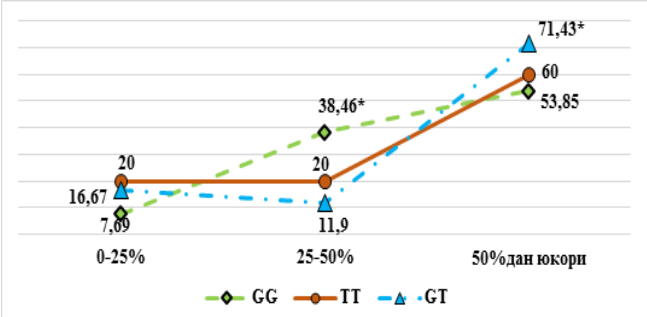
2-расм. ПБХГ медикаментоз даволаш самарадорлигини C3435T MDR1 генининг генотипларига боғлиқ ҳолда, максимал пешоб оқими ҳажмининг ошиши яққоллиги бўйича нисбати.

Изоҳ: генотип вариантларга нисбатан P<0,05.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, максимал пешоб оқими ҳажмига нисбатан аниқ юқори самара ўрганилаётган ген полиморфизмининг TT генотипи мавжуд беморларда кузатилган. Шу билан бирга, ушбу кўрсаткичга нисбатан аниқ юқори самарага эга бўлган беморларнинг улуши TC ва CC генотипи мавжуд беморларга қараганда 20,5% юқорилиги аниқланган. Ўртача аниқ самарага эга бўлган беморларнинг нисбати кўпинча CC генотипи мавжуд беморларда кузатилган. Ҳусусан, ўрта даражадаги таъсир натижасига эришган эркакларнинг фоизи TT генотипли беморларга қараганда деярли 4 мартага, тадқиқ қилинаётган геннинг TC генотипи кузатилганларга нисбатан эса 1,8 баравар юқори бўлганлиги аниқланди. Шундай қилиб, пешобнинг максимал оқими ҳажми бўйича даволашнинг энг яхши натижалари C3435T MDR1 генининг CC генотипи мавжуд беморларда аниқланган.

Биз ушбу тадқиқотда қолдиқ пешоб ҳажми кўрсаткичларини ҳам даво динамикасида ўрганилаётган генлар генотиплари кесимида самара яққоллиги даражаси бўйича ўргандик.

3-расмда таҳлил натижалари G2677T MDR1 генининг генотипларига қараб келтирилган.

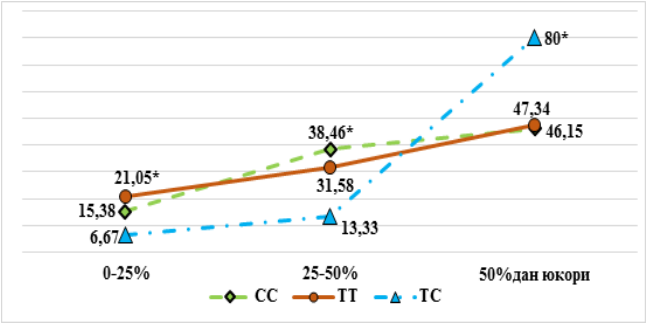


3-расм. ПБХГ ни медикаментоз даволаш самарадорлигини G2677T MDR1 генининг генотипларига боғлиқ ҳолда, пешобнинг қолдиқ ҳажмининг камайиши яққоллиги даражаси бўйича нисбати.

Изоҳ: генотип вариантларга нисбатан P<0,05.

3-расмда келтирилган ҳолатга кўра, ПБХГ ва G2677T MDR1 генининг GT генотипи мавжуд инсонларда қолдиқ пешоб миқдорининг қиймати анча пасайган. Ҳусусан, бу генотип вакиллари ичида фармакотерапиянинг ижобий таъсири тадқиқ этилган шахсларнинг деярли 75% қисмида, TT генотиплари мавжуд эркакларда тажрибадаги беморларнинг 60%ида ва GG генотипли беморларнинг 50%ида қайд этилган. Шу билан бирга, ўртача аниқ самара GG генотипини ташувчи беморларда бошқаларга нисбатан кўпроқ аниқланган. Бинобарин, ўрганилаётган MDR1 гени полиморфизмининг GT генотипига эга бўлган ПБХГ мавжуд беморларда қолдиқ пешоб ҳажмининг кўрсаткичи яққоллиги бўйича сезиларли камайиши кузатилган.

MDR1 генининг бошқа полиморфизми, C3435T MDR1 гени орқали қолдиқ пешоб ҳажми кўрсаткичи динамикаси таҳлили, шунингдек, ўрганилаётган генотипларда яққоллик даражаси бўйича самарадорликда маълум фарқлар мавжудлигини кўрсатди.



4-расм. ПБХГ медикаментоз даволаш самарадорлигини C3435T MDR1 генининг генотипларига қараб, пешобнинг қолдиқ ҳажмининг камайиши яққоллиги даражаси бўйича нисбати.

Изоҳ: генотип вариантларга нисбатан P<0,05.

Яққоллик даражаси бўйича, C3435T MDR1 генининг TC генотипи мавжуд беморларда қолдиқ пешоб миқдори кўрсаткичига нисбатан даволашнинг аниқ юқори самараси кузатилган. 4-расмдан кўриниб турибдики, ушбу генотипли беморларда даволанишнинг аниқ юқори самараси кўпчиликда – беморларнинг 4/5 қисмида кузатилган. Шу билан бирга, CC ва TT генотиплари мавжуд беморлар орасида даволашнинг худди шундай самарадорлиги бўлган беморларнинг нисбати мос равишда беморларнинг деярли ярмида кузатилган. Шундай қилиб, C3435T MDR1 генини ўрганишда қолдиқ пешоб ҳажмининг кўрсаткичи ўрганилаётган MDR1 гени полиморфизмининг гетерозиготли TC генотипи бўлган беморларда сезиларли даражада камайган.

Хулоса. Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, ПБХГ кечиши кўрсаткичларидаги фарқларнинг табиати ва яққоллиги, шунингдек, даволаш пайтида улардаги ўзгаришлар динамикаси ПБХГ ни даволаш учун қўлланиладиган дори-воситалари савдо номига боғлиқ эмас, чунки дори воситалари, ўрганилаётган MDR1 ген полиморфизмларининг генотиплари билан маълум муносабатга эгадир. Бу борада аниқланган хусусиятлар ушбу патологиянинг кечишини баҳолаш “кўрсаткич”ларидаги ўзгаришларнинг табиатини ҳисобга олган ҳолда, ПБХГ ни медикаментоз даволаш учун дифференциал ёндашувларни ишлаб чиқишда хизмат қилиши мумкин.

ПБХГ хасталигида медикаментоз даво учун қўлланилаётган препаратдан қатъий назар, даво самарадорлиги даражаси билан дори воситаларини ҳўжайрада ўзлаштирилишини назорат этувчи MDR1 гени полиморфизми аллель-генотиплари билан боғлиқ эканлиги ушбу хасталик мавжуд беморларда MDR1 гени полиморфизмлари кесимида генотиплаш зарурияти мавжудлигини кўрсатади. Ўрганилаётган хасталик медикаментоз давосига бундай ёндашув беморларда табақалаштирилган ва персонал даво схемаларини шакллантириш имконини бериб, фармакотерапия натижадорлигига ижобий таъсир кўрсатади.

Адабиётлар рўйхати:

1. Мавлянов И.Р., Алижонов Н.Б., Рахматов А.Т., Мавлянов З.И. Оценка эффективности пермиксона и трианола у больных с ДГПЖ при применении короткими курсами. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2006 г. № 1. С.47-49;

2. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Симакова М.А. и др. Ген множественной лекарственной устойчивости (MDR1)-маркер терапевтической резистентности и степени тяжести заболеваний. Российский аллергологический журнал. 2010; 3: 9–13;

3. Рохлина Ф.В., Новик Г.А., Калинина Н.М., Бычкова Н.В., Филиппова Ю.Н., Зарайский М.И. Влияние полиморфизма C3435T гена MDR1на эффективность терапии ювенильного идиопатического артрита. Педиатрическая фармакология, 2013, том 10, №5, С.46-51;

4. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетики. М.: МИА, 2004, 303 с.;

5. Сычев Д.А, Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Колхир С.В., Кукес В.Г. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин –Р, для индивидуализации фармакотерапии. Клиническая фармакология и терапия, 2005, 14(1), С.1-5;

6. Annese V., Valvano M. R., Palmieri O. et al. World Multidrug resistance 1 gene in inflammatory bowel disease: A Meta-analysis. J Gastroenterol. 2006 June 21; 12 (23): 3636–3644;

7. Lazarowski A., Czornyj L., Lubienieki F., Girardi E., Vazquez S., D'Giano C. ABC Transporters during Epilepsy and Mechanisms Underlying Multidrug Resistance in Refractory Epilepsy – Epilepsia 2007, Vol. 48, pp. 40–9 (10);

8. McLeod H., Evans W. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2001, 41, 101-121;

9. Meyer U. Pharmacogenomics and adverse drug reactions. Lancet,2000, 356, 1667-1671;

10. Pharmacogenomics. Ed. M.Rothstein Willy-liss, New Jersey, 2003, 368 p.;

11. Woodahl E.L., Yang Z., Bui T., Shen D.D., Ho R.J.Multidrug resistance gene G1199A polymorphism alters efflux transport activity of Pglycoprotein. J Pharmacol Exp Ther 2004; 310: 1199–207;